Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

# FESTIGUNG VON KRANKHEITSERREGERN GEGEN SPEZIFISCHE HEILMITTEL

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ruth Thoni
aus Friedrichshafen

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0074

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten

der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

# FESTIGUNG VON KRANKHEITSERREGERN GEGEN SPEZIFISCHE HEILMITTEL

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ruth Thoni

aus Friedrichshafen

Würzburg 1955

Referent: Professor Dr. med. H. Schuermann

Tag der mündl. Prüfung:

27. Sep. 1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Dem Gedenken an meinen verstorbenen Vater!

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet!

# Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| I. | Arsenresistente Bakterien | 1 |
| II. | "Salvarsanresistente Syphilis" | 4 |
| | 1. Begriff und Einteilung der "salvarsanresistenten Syphilis" | 5 |
| | 2. Häufigkeit und Vorkommen "salvarsanresistenter Syphilis" | 5 |
| | 3. Klinisches über die "salvarsanresistente Syphilis" | 6 |
| | 4. Ursachen der "salvarsanresistenten Syphilis" | 8 |
| III. | Penicillinresistente Bakterien | 13 |
| | 1. Häufigkeit und Vorkommen penicillinresistenter Bakterien | 15 |
| | 2. Eigenschaften penicillinresistenter Bakterien | 16 |
| | 3. Diskrepanz zwischen bakteriologischer Sensibilität und klinischem Verlauf | 20 |
| | 4. Genese der Penicillinresistenz | 20 |
| IV. | Streptomycinresistente Bakterien | 22 |
| | 1. Zeitpunkt, an dem Streptomycinresistenz in Erscheinung tritt; Häufigkeit und Vorkommen | 22 |
| | 2. Eigenschaften streptomycinresistenter Bakterien | 24 |
| | 3. Abhängigkeit des Auftretens streptomycinresistenter Bakterien von der Form der Tuberkulose | 27 |
| | 4. Genese der Streptomycinresistenz | 27 |
| V. | Isonikotinsäurehydrazidresistente Bakterien | 28 |
| | 1. Zeitpunkt, an dem INH-Resistenz in Erscheinung tritt; Häufigkeit und Vorkommen | 29 |
| | 2. Eigenschaften INH-resistenter Bakterien | 30 |
| | 3. Abhängigkeit des Auftretens INH-resistenter Bakterien von der Form der Tuberkulose | 32 |
| | 4. Diskrepanz zwischen bakteriologischer Sensibilität und klinischem Verlauf | 32 |
| | 5. Genese der INH-Resistenz | 32 |
| VI. | Paraaminosalicylsäureresistente Bakterien | 33 |
| VII. | Thiosemicarbazonresistente Bakterien | 33 |
| VIII. | Neomycinresistente Bakterien | 34 |
| IX. | Viomycinresistente Bakterien | 35 |
| X. | Aureomycinresistente Bakterien | 35 |
| XI. | Terramycinresistente Bakterien | 35 |
| XII. | Achromycinresistente Bakterien | 36 |
| XIII. | Chloromycetinresistente Bakterien | 36 |
| XIV. | Erythromycinresistente Bakterien | 36 |
| XV. | Magnamycinresistente Bakterien | 37 |
| XVI. | Bacitracin-, Thyrothricin-, Polymyxinresistente Bakterien | 37 |
| XVII. | Zusammenfassung | 37 |
| XVIII. | Literaturverzeichnis | 42 |

# FESTIGUNG VON KRANKHEITSERREGERN GEGEN SPEZIFISCHE HEILMITTEL

## I. Arsenresistente Trypanosomen

Daß sich einzellige Lebewesen an wachstumshemmende und mikrobizide Stoffe in vitro bis zu einem gewissen Grade gewöhnen lassen, war schon bekannt, ehe PAUL EHRLICH den Begriff der Arzneifestigkeit definiert und durch Untersuchungen an Protozoen experimentell gefestigt hatte. 1907 fand er, daß Trypanosoma (Tryp.) Brucei aus dem Blut trypanosomeninfizierter Mäuse verschwand, wenn sie mit Fuchsin behandelt wurden. Ein bis zwei Wochen später erschienen die Tryp. jedoch wieder im Blut, konnten aber durch erneute Fuchsingaben abermals zum Verschwinden gebracht werden. Nach mehrmaliger Wiederholung der Fuchsintherapie blieb ihr Erfolg schließlich aus, weil die Tryp. gegen das Fuchsin resistent geworden waren. In entsprechender Weise konnte EHRLICH später auch eine Festigung der Tryp. gegenüber Arsenverbindungen feststellen. Mäuse, die wegen Trypanosomiasis mit Arsacetin behandelt worden waren, erlitten Rückfälle und benötigten dann zur Heilung viel größere Arsendosen als vorher nicht damit behandelte.

Das Phänomen der Arzneifestigkeit bei Tryp. wurde in der Folgezeit von zahlreichen Autoren nachgewiesen, insbesondere bei Behandlung mit Arzneimitteldosen, die unter der sonst üblichen Dosis lagen. So berichtete KUDICKE, daß ein Tryp.-Stamm schon nach einmaliger Gabe Arsenfestigkeit erwarb. YORKE konnte in vitro durch Verabreichung von Tryparsamiddosen, die gerade nicht ausreichten, um alle Erreger abzutöten, sehr schnell einen Tryp.-Stamm gewinnen, der 500 mal weniger empfindlich gegen das Mittel war als der Ausgangsstamm. Desgleichen gelang es ihm, Tryp. durch unterschwellige Behandlung im Tierversuch bei Mäusen und Kaninchen arzneifest zu machen. Inwieweit solche Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sind, läßt sich nach YORKE schwer entscheiden. Seiner Meinung nach dürften sich in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen mit Schlafkrankheit arsenresistente Infektionen entwickeln.

Im Gegensatz zu der unter der Behandlung auftretenden Arzneifestigkeit konnten HALBERSTAEDTER und TEICHMANN unter natür-

lichen Verhältnissen gelegentlich Tryp.-Stämme beobachten, welche eine mehr oder weniger starke natürliche Festigkeit gegenüber Arsenikalien besaßen. Auch MONTBERGER schreibt, daß von Natur aus arsenresistente Tryp. vorkommen.

Den Mechanismus der erworbenen Arsenfestigkeit erklärt EHRLICH so, daß dabei eine "Aviditätsminderung" der auf die arsenhaltigen Gruppen eingestellten Rezeptoren des Tryp.-Protoplasmas eingetreten sein müsse und zwar bei absolut resistenten Stämmen so weit, daß die Parasitotropie im Vergleich zur Organotropie gleich Null geworden ist. Nach seiner Ansicht reagieren bestimmte chemische Gruppen eines Heilmittels mit differenzierten Funktionen des Protoplasmas, den Chemorezeptoren, nach Art einer chemischen Reaktion. In der Arzneifestigkeit sieht EHRLICH den Beweis für seine Annahme von Chemorezeptoren im Plasma der Tryp. und damit den Beweis der direkten Wirkung des Medikaments auf die Erreger.

Auf Grund der bei den Tryp. häufig beobachteten Resistenzsteigerung gegenüber Arsenikalien stellte EHRLICH die Forderung nach einer "Therapia sterilisans magna" auf; d.h. durch die Behandlung mit einer oder mit wenigen großen Dosen soll die Ausbildung resistenter Erregerstämme vermieden werden.

Gegner der EHRLICHschen Ansicht von der direkten Wirkung der Chemotherapeutica auf die Erreger sahen in der des öfteren auftretenden Diskrepanz zwischen der Wirkung in vitro und in vivo, der Tatsache also, daß ein Mittel die Parasiten im Reagenzglas nicht abtötet, dagegen im Tier eine Heilwirkung hervorruft, den Beweis für eine indirekte Wirkung der Arzneimittel. LEVADITI, UHLENHUTH und SEIFFERT sind vor allem Anhänger dieser Theorie. Die Ansicht LEVADITIs begründet sich darauf, daß das Medikament nicht als solches, also direkt die Tryp. abtötet, sondern erst mit dem Lebereiweiß des betreffenden Organismus zu einem toxinartigen Komplex vereinigt wird. Durch das Verhalten atoxylfester Tryp.-Stämme will LEVADITI diese Ansicht beweisen. Nach BREINL und NIERENSTEIN, MOORE, UHLENHUTH und WEITHE soll nämlich die Resistenz der Tryp. nur für die Tierart gelten, in der sie entstanden ist. So sollen z.B. in der Maus atoxylfest gewordene Tryp. ihre Festigkeit in anderen Tierarten vermissen lassen. LEVADITI schließt daraus, daß die Resistenz der Parasiten nicht gegen das Atoxyl, sondern nur gegen die Eiweißkomponente des von ihm angenommenen Arsentoxalbumins gerichtet ist.

1932 konnte die Annahme EHRLICHs, daß der Angriffspunkt chemotherapeutischer Mittel in der Parasitenzelle gelegen sein muß, durch Versuche von v. JANCSÓ gesichert werden. Er benützte dazu die Eigenschaft der Fluoreszenz der Chemotherapeutica der Acridin- Styrylchinolin- und Pyroninreihe und fand, daß normale Tryp. auf diese Weise im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht werden konnten, während arzneifeste unsichtbar blieben, da sie die Stoffe nicht in ihr Protoplasma aufzunehmen vermochten.

Von zahlreichen Autoren wird die Spezifität der Arzneimittelresistenz gegenüber Tryp. hervorgehoben. Diese beschränkt sich jedoch nicht auf das betreffende Mittel allein, sondern ist auf die ganze chemische Gruppierung eingestellt, der die Substanz angehört. So erwies sich ein fuchsinfester Tryp.-Stamm auch gegen andere Triphenylmethanfarbstoffe als fest, nicht aber gegen Arsenikalien und Trypanrot. EHRLICH fand weiterhin, daß gegen Arsenikalien gefestigte Tryp. sich auch den sogn. orthochinoiden Farbstoffen (Oxacin- Pyronin- und Acridinreihe) gegenüber als resistent erwiesen und umgekehrt. Er bezeichnete dies als "Orthochinoide Zwinge".

Die Festigkeit arzneiresistenter Tryp.-Stämme soll nach EHRLICH und Mitarbeitern durch lange Passagen hindurch und auch bei Fortzüchtung in anderen Tierarten beibehalten werden. Im Gegensatz dazu wollen, wie schon erwähnt, BREINL und NIERENSTEIN, MOORE, UHLENHUTH, VOEGTLIN u.a. bei Übertragung arzneifester Tryp. auf eine andere Tierart Verschwinden der Resistenz beobachtet haben. Nach GONDER soll eine solche erst durch Befruchtung im natürlichen Überträger auftreten. 1931 berichtete CITRON, daß es ihm gelungen sei, die Arzneiresistenz eines künstlich salvarsanfest gemachten Tryp.-Stammes im Tierversuch durch eine während mehreren Passagen fortgesetzte Behandlung mit Natriumthiosulfat aufzuheben. YORKE konnte durch eigene Untersuchungen die Befunde CITRONs jedoch nicht bestätigen.

Was die Genese der Arzneiresistenz der Tryp. anbetrifft, so sind es vor allem 3 Theorien, die in der Literatur angeführt werden, und die jeweils ihre Verfechter und Gegner gefunden haben:

1. Adaption
2. Dauermodifikation
3. Spontanmutation mit anschließender Selektion.

Ad 1.: Gegen eine Adaption der Erreger an das betreffende Medikament würde nach KOLLE und ZIELER die Fortdauer der Festigung durch

lange Passagereihen hindurch, unter Umständen auch in anderen Tierarten, sprechen; denn nach der Vererbungslehre dürften durch Gewöhnung entstandene resistente Varianten der Tryp. ihre neugewonnene Eigenschaft nicht auf ihre Nachkommen vererben.
Ad 2.: JOLLOS will die Resistenzsteigerung durch eine Dauermodifikation erklären, worunter er Veränderungen versteht, die sich bei rein vegetativer Fortzüchtung als "bedingt erblich" erwiesen. Da sich die Festigung der Erreger in Abwesenheit des Arzneimittels wahrscheinlich wieder zurückbilden kann, können seiner Meinung nach keine Veränderungen am Genkomplex vorliegen, sondern es müssen sich die Vorgänge am Zellplasma abspielen. Auf diese Weise ließe sich auch das langsame, nicht sprunghafte Entstehen und Verschwinden der Arzneiresistenz bei den Tryp. erklären.
Ad 3.: Von YORKE wird als Ursache der Resistenzentwicklung ein Mutationsvorgang angenommen, der unter Umständen durch Auslese gefördert werden könnte. Dagegen ließe sich jedoch anführen, daß sich die Resistenzsteigerungen nicht als absolut erbfest erwiesen haben, sondern oft schon durch Züchtung im medikamentfreien Medium rückgängig gemacht werden konnten. In solchen Fällen vermutet RAFFEL eine Rückmutation.

Hinsichtlich des genetischen Problems der Arzneiresistenz bei Tryp. sei noch auf die von BUCHER und DOERR erwähnten Sätze hingewiesen, daß sich nämlich bei Protozoen, die sich durch einfache Zweiteilung vermehren, Vererblichkeit und Nichtvererblichkeit nicht scharf voneinander unterscheiden lassen, so daß es also fraglich erscheine, ob die klassischen Gesetze der Vererbungslehre auch für diese gelten.

## II. "Salvarsanresistente Syphilis"

Als PAUL EHRLICH 1907 mitteilte, daß es ihm gelungen sei, arzneifeste Tryp. zu züchten, tauchte sofort die Befürchtung auf, unter ähnlichen Umständen könne auch die Syphilisspirochaete gegen das damals als Specificum geltende Quecksilber und das soeben in die Luestherapie eingeführte Arsen resistent werden. Die Frage der Resistenzentwicklung der Spirochaeta pallida (Spir.) trat aber erst recht mit Einführung des Salvarsans 1910 in die Syphilistherapie in den Vordergrund. Die Ähnlichkeit zwischen Tryp. und Spir. war schon von SCHAUDINN betont worden und die übliche Art der Heilmit-

telapplikation bei der Lues in fortlaufend kleinen Dosen schien den Verhältnissen ähnlich, unter denen EHRLICH seine arzneifesten Tryp.-Stämme gezüchtet hatte. Die Bedingungen für die künstlich zu erzielende Festigkeit waren somit gegeben und die Erfahrungen, die man vielfach mit dem Versagen der üblichen Therapie gemacht hatte, waren wohl dazu angetan, diese Befürchtungen zu rechtfertigen.

Im Folgenden soll nun das Problem der "salvarsanresistenten Syphilis" näher untersucht werden.

1. Begriff und Einteilung der "salvarsanresistenten Syphilis".

FELKE, LÖWENFELD und SILBERSTEIN verstehen darunter nicht nur Fälle mit resistenten klinischen Erscheinungen oder klinischen Rezidiven während oder nach der Salvarsanbehandlung, sondern auch Fälle mit unbeeinflußbarer Serumreaktion, da diese eine Persistenz der Spir. anzeigen soll. Mit JESSNER und LANGER ist NATHAN jedoch der Ansicht, daß sich gerade bei "salvarsanresistenter Syphilis" die WAR häufig negativ verhält.

GOUGEROT und GÉRAY haben mit ihrer Einteilung in primär und sekundär resistente Syphilisfälle die meisten Anhänger gefunden. Als primär resistent bezeichnen sie solche, deren Erscheinungen sich von vorneherein der Behandlung gegenüber als unempfindlich erweisen, als sekundär resistent solche, deren Resistenz sich erst nach anfänglicher Beeinflussung der syphilitischen Erscheinungen durch das Salvarsan entwickelt, so daß es während oder nach Abschluß der Behandlung zum Auftreten von resistenten Rezidiven kommt. Dabei ist der Nachdruck auf die Resistenz der Rezidive zu legen. Von manchen Autoren sind nämlich unter den Begriff der Salvarsanresistenz auch Fälle einbezogen worden, bei denen es nach einer antiluetischen Kur zum Auftreten von Rezidiven kam, die aber bei erneuter Salvarsanbehandlung prompt abheilten.

NATHAN u.a. treffen ferner eine graduelle Unterscheidung in der Intensität der Resistenz. Je nachdem eine Abheilung mit größeren Salvarsandosen erfolgt, oder sich die Fälle ganz refraktär verhalten, sprechen sie von relativer oder absoluter Resistenz.

2. Häufigkeit und Vorkommen "salvarsanresistenter Syphilis".

Über eine Zunahme "salvarsanresistenter Syphilisfälle" wird in der Literatur vor allem nach dem ersten und zweiten Weltkrieg berichtet. FELKE nimmt als Ursache dafür den während der Kriegs-

und Nachkriegszeit körperlich und seelisch reduzierten Zustand der Bevölkerung an, da er in außerdeutschen Gebieten die gleiche Therapie unverändert wirksam gefunden haben will. SILBERSTEIN lehnt dagegen die Ansicht FELKEs ab, da es nach Beobachtungen von FREY in der Schweiz dort ebenfalls zu einem Ansteigen resistenter Syphilis in den Jahren nach dem ersten Weltkrieg gekommen sein soll. Für die Abschwächung der Salvarsanwirkung macht HÜBNER den übermäßigen Alkohol- und Nikotinmißbrauch in den Nachkriegsjahren verantwortlich, wodurch eine Schädigung der Körperkonstitution hervorgerufen worden sein soll. Die Häufung resistenter Syphilisfälle nach dem ersten und zweiten Weltkrieg erklären BRENSKE, SCHNEIDER, KÖRBER u.a. nicht durch eine absolute Resistenzzunahme, sondern dadurch, daß sie parallel der stärkeren Durchseuchung der Bevölkerung mit Syphilis gehe.

Nicht nur aus Deutschland liegen Berichte über eine Zunahme "salvarsanresistenter Syphilis" vor. Seit ungefähr 1925 wollen NICOLAS und LACASSAGNE, BONNET, GATÉ und TIRAN vor allem auch in Frankreich ein Ansteigen der Salvarsanresistenz beobachtet haben. Und ZOON bestätigt dasselbe auch aus der Utrechter Universitätsklinik.

Im Gegensatz zu diesen europäischen Berichten stehen die Befunde aus Amerika. MOORE, EARLE und ROBINSON konnten bei einem Vergleich der Jahre 1914 bis 1923 und 1925 bis 1927 am John Hopkins-Hospital keine Zunahme "salvarsanresistenter Syphilis" feststellen. Ebenso erklären BEERMANN und NETHERTON 1936, daß in den USA kein Anstieg der Salvarsanfestigkeit entsprechend der in Europa verzeichnet werden konnte.

3. Klinisches über die "salvarsanresistente Syphilis".

In auffallender Weise findet man ein übereinstimmendes Verhalten "salvarsanresistenter Syphilis" hinsichtlich Erscheinungsbild, Lokalisation der Effloreszenzen, Verhalten der WAR und Verträglichkeit des Salvarsans.

So beschreiben viele Autoren die Erscheinungen hierbei als psoriasiform (LÖWENFELD, JESSNER), ferner rhagadiform (NATHAN), hyperkeratotisch, framboesiform, papulös und papulosquamös (JESSNER, GOUGEROT, GATÉ). Selbst in Fällen frischer Lues haufig spätsekundärer bis tertiärer, schon fast serpiginöser Charakter und auffallende Härte (JESSNER, MENZE, NATHAN). Es bestehe Neigung zum

Fortschreiten, zur Entstehung von Tochtereffloreszenzen und zur Konfiguration. JESSNER, GOUGEROT und BLUM meinen, daß oft schon aus dem klinischen Aspekt der Verdacht einer resistenten Lues gestellt werden kann.

Nach GOUIN, BIENVENUE und DESAUNAY soll "salvarsanresistente Syphilis" an Hand der Leukocytenreaktion erkennbar sein. Wird bei einem Syphilitiker, der während 3 Wochen nicht behandelt wurde, Salvarsan injiziert, so soll bei Vorliegen einer Salvarsanresistenz bei dem Betreffenden nach 2 Stunden eine Leukopenie auftreten.

Was die Lokalisation der Effloreszenzen "salvarsanresistenter Syphilis" anbetrifft, so soll sich diese hauptsächlich im Gesicht, am Hals, Nacken, Rumpf und den oberen Extremitäten manifestieren (GOUGEROT, BURNIER, BEERMANN, NATHAN). JESSNER weist auf den Sitz an Handinnenflächen hin, vor allem bei Handarbeitern. Er reiht diese Erscheinung nach der Bezeichnung von FISCHL und VOGEL in das Gebiet der "Syphilis und Reizung" ein. Über weitere Befunde in diesem Zusammenhang berichtet LÖWENFELD. Er fand bei gleichzeitigem Vorliegen einer Seborrhoe und Salvarsanresistenz, daß von den Rezidivexanthemen die Prädilektionsstellen seborrhoischer Veränderungen befallen waren.

Als weiteres Charakteristicum salvarsanrefraktärer Lues wird der sehr oft beobachtete negative Ausfall der WAR angegeben, worauf besonders MENZE, JESSNER, NATHAN u.a. hinweisen. Ferner sollen in resistenten Fällen häufig eine schlechte Verträglichkeit und Nebenwirkungen des Salvarsans vorliegen, wie LUTZ, LÖWENFELD, FELKE, FISCHL, JESSNER, NATHAN u.a. betonen.

Auf die Provokation salvarsanresistenter Erscheinungen durch Salvarsaninjektionen haben zuerst GOUGEROT und FERNET aufmerksam gemacht. Sie bemerkten, daß salvarsanrefraktäre Effloreszenzen nach Salvarsaninjektion oft eine Exacerbation zeigten und bezeichneten dies als "réaction de résistance". Dieses Phänomen sei nicht mit der bekannten Jarisch-Herxheimerschen Reaktion zu verwechseln, bei der die Erscheinungen aufflammen und dann wieder verschwinden, während sie bei der "réaction de résistance" aufflammen und sich vergrößern. Als Grund nehmen die Autoren einen Kampf der resistenten Erreger mit dem Salvarsan an, das sie aber nicht zu vernichten vermag. Ins Gebiet der Provokation gehört auch die von RUITER gemachte Beobachtung, daß bei "salvarsanresistenter Lues" die Spir. gelegentlich nur nach vorheriger Salvarsaninjektion nachgewiesen werden

könnten, da sie dadurch zum Ausschwärmen gebracht würden.

4. Ursachen der "salvarsanresistenten Syphilis".

Bei Versagen der üblichen Salvarsantherapie müssen erst sämtliche anderen Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden, ehe das Vorliegen einer Salvarsanresistenz angenommen werden darf. Hierher gehören zu schwache Dosierung, Verzettelung der Salvarsangaben, zu lang ausgedehntes behandlungsfreies Intervall, echte Neuinfektiom, Mischimfektion u.a. Scheiden diese Gründe aus, so können folgende Faktoren als Ursache der Resistenzzunahme diskutiert werden:

1. Das Medikament
2. Der Erreger
3. Der Organismus

Ad 1.: Was das Medikament anbetrifft, so wird dieses als Ursache der Resistenz von deutschen Autoren durchweg abgelehnt, da stets gleichmäßige Präparate gewährleistet seien und auch in Kriegs- und Nachkriegszeiten die Herstellung des Salvarsans nichts an Einwandfreiheit eingebüßt habe (BRENSKE). Im Gegensatz dazu findet man in ausländischen, insbesondere französischen Berichten, gelegentlich Hinweise einer Verschlechterung der Wirksamkeit der Salvarsanpräparate (NICOLAS und LACASSAGNE, GATÉ und TIRAN).

Ad 2.: Wie schon erwähnt, tauchte sofort mit Einführung des Salvarsans in die Luestherapie die Befürchtung auf, daß sich die Erreger gegenüber dem Medikament festigen könnten. Für das Auftreten salvarsanresistenter Spir.-Stämme treten OPPENHEIM und FANTL, ZIEMANN, FISCHL, MENZE, JESSNER, SILBERSTEIN u.a. ein. Es werden vor allem 2 Mechanismen für ihr Zustandekommen diskutiert:

1. Das Vorkommen primär resistenter Spir.-Stämme und Herauszüchtung derartiger Stämme aus einer Population verschieden empfindlicher Erreger, eine selektive Arzneimittelfestigkeit also.

2. Das Vorkommen sekundär resistenter Spir.-Stämme durch allmähliche Gewöhnung der Erreger an kleine Salvarsandosen und damit eine adaptive Arzneimittelfestigkeit.

Als Beweis für eine allmähliche Gewöhnung der Spir. an das Salvarsan werden die Versuche von GONDER und KLAUDER herangezogen.

GONDER berichtete in seiner 1912 erschienenen Arbeit "Können Spirochaeten arsenfest werden?", daß es ihm bei Spir. gallinarum und Spir. recurrentes gelungen sei, im Tierversuch eine Festigung dieser Erreger durch langsame Steigerung subtherapeutischer Salvar-

sandosen zu erzielen. Aus dem Verhalten der Recurrens- und Hühnerspirochaete schließt der Verfasser, daß es auch bei Spir. pallida eine Salvarsanresistenz gibt, die sich allerdings nicht durch die übliche Salvarsandosierung erreichen ließe.

Tatsächlich gelang KLAUDER 1924 die künstliche Erzeugung relativ salvarsanfester Pallidastämme, indem er bei Kaninchen die therapeutisch wirksame Salvarsandosis, die normalerweise 0,006 g pro kg Körpergewicht beträgt, auf 0,06 g erhöhen konnte. Später will FELDT im Kaninchenversuch ebenfalls nach 10 Passagen eine relative Festigung der Syphilisspirochaete gegenüber Salvarsannatrium erzielt haben.

Als weiteren Beweis für das Vorkommen salvarsanresistenter Spir.-Stämme führen SCHOCH und später BEERMANN an, daß es ihnen im Gegensatz zu NAVARRO, HOFFMANN und ARMUZZI, AKATSU und NOGUCHI, NOTHAAS und JESSNER geglückt sei, bei Überpflanzung eines Spir.-Stammes von einem salvarsanresistenten Patienten auf Kaninchen, diesen Stamm salvarsanresistent zu erhalten.

Entsprechend den von CITRON gemachten Beobachtungen, daß salvarsanfeste Tryp.-Stämme im Tierversuch durch Zusatz von Natriumthiosulfat wieder in ihren früheren salvarsanlabilen Zustand zu versetzen seien, teilten KRITSCHEWSKI und DENIDOWA mit, daß es auch bei Spir. des Rückfallfiebers gelungen sei, auf dieselbe Weise die Salvarsanfestigkeit zum Verschwinden zu bringen.

Auch am Menschen gemachte Beobachtungen sollen für eine Resistenzentwicklung der Syphilisspirochaete sprechen. Es sind dies die sogn. Partnerfälle, bei denen eine resistente Lues nachweisbar von einem Partner auf den anderen übertragen worden sein soll. Derartige Fälle beschrieben LUTZ, FELKE, LÖWENFELD u.a.

Einen weiteren Beweis für die Resistenzsteigerung der Pallida sieht JESSNER im Auftreten von Rezidiven an den alten Primäraffektlokalisationen durch Zurückbleiben salvarsanresistenter Erreger an diesen Stellen. Nach JESSNER könnte auch die schlechte Verträglichkeit des Salvarsans zu einer Festigung führen infolge Verwendung kleinerer Dosen und Behandlung in größeren Intervallen in solchen Fällen, so daß sich die Spir. eher an das Medikament gewöhnen könnten. FELDT, SCHOCH u.a. bemerken, daß, je länger Salvarsan im Gebrauch sei, die Zahl der mit diesem Mittel behandelten Passagen wächst und damit die Möglichkeit zur Entstehung und Übertragung arzneifester Pallidastämme gegeben sei.

Betrachtet man nun die Argumente, die gegen eine Festigung der Syphilisspirochaete sprechen, so läßt sich dazu vor allem anführen, daß, wenn tatsächlich eine Resistenzsteigerung der Erreger einträte, diese heute viel häufiger beobachtet werden müßte, als es in Wirklichkeit der Fall ist; denn es gibt gewiß zahlreiche Spir.-Stämme, die schon durch Generationen hindurch unter Salvarsaneinwirkung stehen. Diese Annahme wird vor allem dadurch unterstützt, daß man zum Vergleich die Resistenzentwicklung der Gonokokken gegenüber den Sulfonamiden heranzieht. Was sich bei diesen innerhalb von 3 bis 4 Jahren gezeigt hat, ließ sich bis heute bei den Spir. nach 45 Jahren der Salvarsantherapie nicht erkennen.

Gegen eine Festigung der Syphilisspirochaete sprechen ferner die von MARGULIÈS, NOTHAAS, HOFFMANN und ARMUZZI, AKATSU und NOGUCHI, LUTZ u.a. durchgeführten Versuche. So gelang es MARGULIÈS nicht, durch wiederholte Einspritzungen von Dosen, die 10 bis 15 mal kleiner waren als die übliche Heildosis, im Tierversuch salvarsanresistente Pallidastämme zu erzeugen. NOTHAAS, HOFFMANN und ARMUZZI, die unabhängig voneinander spirochaetenhaltiges Material von salvarsanresistenten Patienten auf Kaninchen überimpft hatten, konnten bei diesen entstandene syphilitische Veränderungen durch Salvarsangaben schnell zur Abheilung bringen. Das heißt also, daß die beim Menschen bestehende Salvarsanresistenz beim Tier nicht bestehen blieb. Im entsprechender Weise stellten auch AKATSU und NOGUCHI einen Verlust der Festigung bei Weiterzüchtung von Kulturspirochaeten fest. Und schließlich beobachtete LUTZ an sogn. Ketteninfektionen, daß salvarsanresistente Spir. nach weiterer Übertragung auf andere Personen ihre Resistenz verloren.

Ad 3.: Die Tatsache, daß das Salvarsan in vitro die Spir. nicht abtötet, sondern nur in vivo, weist auf die überaus wichtige Rolle hin, die dem Organismus bei der Verarbeitung des Salvarsans zukommen muß. Durch die Versuche von KRANTZ "Über den Salvarsaneffekt" wird diese aktive Mitwirkung des Organismus wirkungsvoll unterstrichen. Er tötete mit Recurrens infizierte Mäuse nach Behandlung mit heilenden Salvarsandosen und fand noch nach Tagen lebende Spir., während die am Leben gebliebenen Kontrolltiere spirochaetenfrei waren. Nachdem man auf diese Weise genötigt ist, außer der parasitotropen Wirkung auch eine organotrope für den Salvarsaneffekt anzunehmen, muß auch mit Störungen der Verarbeitung des Salvarsans durch den Organismus gerechnet werden, welche zu dem Phänomen der Salvarsanresistenz führen können. Es braucht sich hierbei jedoch nicht immer um eine All-

gemeinstörung des erkrankten Individuums zu handeln, sondern es kann auch ein rein örtliches Problem darstellen.

Beim Organismus als Ursache der Salvarsanresistenz hat man somit zwischen lokalen und allgemeinen Faktoren zu unterscheiden.

Zu den lokalen Faktoren rechnet man die schlechte Beeinflußbarkeit mancher Organbezirke durch Salvarsan infolge:

1. Anatomischer Verhältnisse, wie sie insbesondere im Gehirn, Rückenmark und in den Meningen vorliegen. Beispiel Tabes und Paralyse (ZIEMANN).

2. Unzugänglichkeit syphilitischer Erscheinungen. FABRY sieht den Grund für Salvarsanfestigkeit in der Entwicklung syphilitischer Fibrome, Papillome, Sklerosen, kurz, in der Entwicklung spezifischer Granulationgewebe, die von dichten Bindegewebszügen umschlossen werden, in denen die Spir. vor dem Angriff des Salvarsans gesichert sind.

In viel stärkerem Maße als die lokalen Faktoren müssen die allgemeinen Faktoren des Organismus zur Frage der Entstehung der salvarsanresistenten Lues erörtert werden. LUTZ, SILBERSTEIN, NATHAN, ZOON, SCHNEIDER u.a. sehen die Ursache für die Salvarsanfestigkeit in einem Unvermögen des Organismus, das verabreichte Salvarsan in die "avide" Form EHRLICHs überzuführen. Die verschiedensten Gründe werden dafür angegeben: Ein Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus, sei es infolge Hungerblockade (FELKE), gleichzeitigem Bestehen interkurrenter Erkrankungen (FABRY, LÖWENFELD, BRENSKE), seelischer Belastungen (BRENSKE), endokriner Störungen, Überarbeitung (BRENSKE, KÖRBER), Vitaminmangel u.s.w. Dem Alkoholabusus wird in dieser Beziehung auch eine bedeutende Rolle zugeschrieben. So berichten LÖWENFELD, NATHAN, HÜBNER von salvarsanresistenter Syphilis bei Potatoren. Letzterer führte, wie bereits bemerkt, die Zunahme refraktärer Syphilisfälle nach dem ersten Weltkrieg auf den übermäßigen Alkohol- und Nikotinmißbrauch zurück.

Nach KÖRBER muß möglicherweise auch an eine zu rasche Ausscheidung des Salvarsans gedacht werden. Von SCHLOßBERGER, JUNGEBLUT, FELDT wird dem reticuloendothelialen System besondere Bedeutung für die Salvarsanwirkung zugesprochen. Bei Milzexstirpation und Blockade des reticuloendothelialen Systems soll eine deutliche Abschwächung der Salvarsanwirkung zu beobachten sein. LÖWENFELD, FELKE, NATHAN, ROSNER, ZOON und HILGERMANN legen großen Wert auf die Bildung von Antikörpern. Falls diese Fähigkeit nicht vorhanden oder herabgesetzt sein soll, läge ihrer Meinung nach hierin der bestimmende Faktor für den Ver-

lauf refraktärer Fälle. Schließlich ist nach VONKENNEL und KIMMIG auch der Resorption und Verteilung des Salvarsans einige Bedeutung beizumessen.

Für eine Mitwirkung des Organismus bei der Salvarsanbehandlung sprechen außerdem die Erfolge der Umstimmungstherapie (Fieber- und Malariakur, Proteinkörperverabreichung), durch welche resistent erscheinende Syphilisfälle dem Salvarsan wieder zugänglich gemacht werden konnten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der bestimmende Faktor für den Verlauf "salvarsanresistenter Syphilisfälle" im Verhalten des Gesamtorganismus gelegen sein muß. Ein Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus, die Unfähigkeit Antikörper zu bilden, Störungen der Resorption, Verteilung und Ausscheidung des Medikaments u.s.w., alle diese Faktoren können einzeln, oder was häufiger der Fall sein dürfte, in zufälliger Kombination zum Phänomen der Salvarsanresistenz führen. Trotz der spirochaeticiden Wirkung des Salvarsans wird seine volle Heilkraft nur dort zur Geltung kommen können, wo die Abwehrkräfte des Organismus helfend eingreifen. Daneben dürfte in einem kleinen Teil der Fälle auch ein lokaler Faktor ursächlich für die Salvarsanresistenz in Betracht gezogen werden (anatomische Verhältnisse und Unzugänglichkeit syphilitischer Erscheinungen).

Eine Festigung der Spir. pallida als Ursache der sich refraktär verhaltenden Fälle ist abzulehnen, trotz der in dieser Hinsicht positiv verlaufenen Versuche von GONDER und KLAUDER. Diese besitzen nur theoretisches Interesse, da sie mit Salvarsandosen durchgeführt wurden, wie sie praktisch nie, auch nicht bei größter Unterdosierung, zur Anwendung kommen. Auch müßte eine Salvarsanresistenz der Erreger nach 45-jähriger Salvarsananwendung in viel stärkerem Maße zu beobachten sein, als es in Wirklichkeit der Fall ist.

Das Nichtansprechen der Syphilis auf die spezifische Therapie liegt somit nicht im Erreger begründet, sondern in der besonderen Reaktionsbereitschaft des Trägers. Wenn also überhaupt von einer Salvarsanresistenz gesprochen werden darf, dann nur von der des Organismus, bzw. der Person, weshalb OELZE auch vorschlägt, an Stelle von "salvarsanresistenter Syphilis" die Bezeichnung "salvarsanträge Patienten" zu gebrauchen.

## III. Penicillinresistente Bakterien

Das Problem der Festigung von Krankheitserregern gegen spezifische Heilmittel wurde neuerdings wieder dadurch in das Interesse gerückt, daß innerhalb kürzester Zeit eine zunehmende Sulfonamidresistenz der Gonokokken eintrat, worauf in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen werden soll. Es war naheliegend, eine ähnliche Entwicklung bei den Antibiotica und anderen Chemotherapeutica annehmen zu müssen, was sich in der Folgezeit denn auch bald bestätigte.

Gegenüber Penicillin (Pen.) zeigen vor allem Stapylokokken (Staph.) Resistenzerscheinungen. Schon 1940 konnten ABRAHAM und CHAIN bei einem Staph. aureus-Stamm durch Züchtung in unterschwelligen, dann allmählich steigenden Pen.-Konzentrationen nach 9 Wochen eine 30-fache, nach 16 Wochen eine 1000-fache Resistenzsteigerung erzielen. Mc KEE und RAKE erreichten nach 28 Passagen in vitro sogar 4000-fache und nach 50 Passagen 6000-fache Festigung. Ähnliche Beobachtungen liegen von zahlreichen anderen Autoren vor (GARROD, HOBBY und DAWSON, SPINK und FERRIS, BERGER, WITZGALL, RAMMELKAMP und MAXON u.a.).

Mc KEE und RAKE erreichten auch bei Streptococcus pyogenes und Pneumokokken durch Züchtung in niedrigen Pen.-Konzentrationen eine Festigung, die sich bei den Pneumokokken nicht mehr verloren haben soll. SCHMIDT und SESSLER sahen dasselbe im Tierversuch, wobei die Resistenzsteigerung der Pneumokokken ebenfalls erhalten blieb. 1949 will WARNECKE bei Scharlachstreptokokken Pen.-Empfindlichkeitswerte von 0,02 bis 0,04 E/ccm festgestellt haben. 1950 sollen bereits Stämme vorgekommen sein, die einen Empfindlichkeitswert von 0,09 bis 0,1 E/ccm aufwiesen. Ferner findet man in der Literatur Berichte über Resistenzerscheinungen bei Meningokokken (MILLER und BOHNHOFF), Streptokokken, Diphtheriebakterien (WITZGALL), Actinomyces bovis (BOAND und NOVAK) u.a. Keimen.

Im Gegensatz zu der rasch auftretenden Sulfonamidresistenz der Gonokokken konnte eine solche dem Pen. gegenüber nicht beobachtet werden. In vitro wollen zwar MÜHLENS eine 40- bis 50-fache und MILLER und BOHNHOFF sogar eine 350-fache Resistenzzunahme erhalten haben. Auch SCHREUS und Mitarbeiter sahen in vitro eine von Jahr zu Jahr abnehmende Pen.-Empfindlichkeit der Gonokokken. Es ist dabei aber fraglich, ob derartige in vitro gefestigte Stämme ihre Resistenz bei Übertragung in vivo beibehalten würden.

Zahlreiche Autoren stellten Unterschiede in der Ansprechbarkeit einzelner Gonokokkenstämme dem Pen. gegenüber fest. SCHÜMMER und

HUBBES fanden bei ihren Untersuchungen Empfindlichkeitswerte der Erreger mit einem Streuungsbereich von etwa 0,02 bis 0,128 E Pen./ ccm. Ihrer Meinung nach gelingt aus dieser Gonokokkenpopulation die Herauszüchtung von Teilpopulationen mit unterschiedlicher Pen.-Empfindlichkeit. Von einer absoluten Resistenzzunahme kann hierbei jedoch nicht die Rede sein.

In vivo ließ sich bisher bei der Pen.-Behandlung der Gonorrhoe keine auf Grund einer Erregerfestigung ansteigende Versagerquote erkennen. Die von HARTUNG und TRAUTMANN, NAGY und JOHN u.a. beobachtete Rezidivzunahme konnte nicht durch Resistenzentwicklung der Gonokokken erklärt werden, wie Partnerfälle bewiesen, bei denen sich in einem Fall die Gonorrhoe resistent verhielt, während sie in einem anderen auf Pen. abheilte. Die steigende Rezidivquote führte GÜNTHER auf gehäufte Reinfektionen zurück.

Einem neuen Bericht von HÄMEL zufolge, soll es ihm und Mitarbeitern gelungen sein, bei Gonokokken durch Umstellung des Bakterienstoffwechsels von Eiweiß auf Kohlehydrate künstlich eine Pen.-Resistenz zu erzielen, die durch Fortzüchtung bis auf das 750-fache gesteigert werden konnte. Diese unter Laboratoriumsbedingungen entstandenen Ergebnisse seien jedoch nur mit Vorsicht für die Entwicklung einer Bakterienresistenz beim Menschen zu verwerten. Da die Umstellung der Gonokokken vom Eiweißstoffwechsel auf Kohlehydrate lange Zeit erfordere, könne auch eine Resistenz erst nach einem gewissen Zeitraum eintreten. Bei Benutzung eines schlagartig wirkenden Mittels, wie man es bei der Gonorrhoe im Pen. zur Verfügung hätte, sei die nötige Zeit zur Umstellung des Bakterienstoffwechsels nicht vorhanden. Daraus erkläre sich die Tatsache, daß bei Verwendung des Pen. zur Gonorrhoebehandlung Resistenzerscheinungen nicht gesehen und vermutlich auch in Zukunft nicht zu sehen sein würden.

Ganz ähnlich wie bei den Gonokokken liegen die Verhältnisse auch bei der Syphilisspirochaete. DUNHAM und HAMRE teilten mit, daß es Ihnen gelungen sei, durch Züchtung mit unterschwelligen Dosen, eine Festigung der Treponemen zu erzeugen. VJASELEVA und DANILOVA konnten bei in vitro-Versuchen ebenfalls eine gewisse Pen.-Resistenz erzielen, die sich aber bei Überimpfung auf gewöhnliche Nährböden wieder rasch verloren haben soll. Während HASSELMANN im Tierversuch bei Kaninchensyphilis feststellte, daß prophylaktische Pen.-Gaben später höhere therapeutische Dosen von Pen. zur endgültigen Heilung erforderten, konnte PROBEY nach 3 Passagen fortgesetzter

Behandlung mit nichtheilenden Mengen die Resistenz der Spir. nicht steigern.

Entsprechend den bei den Gonokokken gemachten Beobachtungen fanden BOAK und CARPENTER, daß bei Kaninchensyphilis die verschiedenen Spir.-Stämme dem Pen. gegenüber eine unterschiedliche Empfindlichkeit aufweisen.

Ganz vereinzelt wird im Schrifttum über angeblich pen.-resistente Syphilisfälle beim Menschen berichtet. So will TYSON bei einem Schanker nach 24 Millionen E Pen. immer noch Spir. nachgewiesen haben. BALINA konnte bei einem Fall von sekundärer Syphilis beobachten, daß unter der Pen.-Behandlung, und zwar nach 12 Millionen E, die Hauteffloreszenzen zurückgingen, während die Veränderungen an den Tonsillen persistierten. Und HAHN und HILL sahen 2 Fälle von Lues III durch 2,4 bzw. 4,8 Millionen E Pen. unbeeinflußt.

Im allgemeinen kommen die Autoren jedoch zu dem Schluß, daß bis jetzt kein sicherer Anhalt für das Auftreten pen.-resistenter Syphiliserreger vorliege.

1. Häufigkeit und Vorkommen penicillinresistenter Bakterien.

In der Literatur wird vor allem auf das Vorkommen und die Zunahme pen.-fester Staph. in Krankenhäusern aufmerksam gemacht. So besteht ein bemerkenswerter Unterschied in der Zahl pen.-resistenter Keime bei ambulanten und stationären Patienten. FORBES fand z.B. 13% der Staph.-Stämme von ambulanten und 68% der von stationären Patienten eines Krankenhauses als resistent. Weiterhin ist der Prozentsatz gefestigter Erreger wesentlich höher, wenn eine oder mehrere Pen.-Behandlungen vorausgegangen sind. PLOUGH gibt bei erstmalig mit Pen. Behandelten in 12%, bei bereits Vorbehandelten in 40% eine Resistenz an, und NAPP und CLAUSS fanden unter Mastitispatientinnen einer Frauenklinik ohne Vorbehandlung in 16%, nach Vorbehandlung mit Pen. sogar in 75% gefestigte Staph. Krankenhäuser und bereits mit Pen. behandelte Patienten sind somit Brutstätten pen.-resistenter Staph. geworden (SCHUERMANN).

Um zu beweisen, daß die Häufigkeit pen.-resistenter Erreger vom Ausmaß der Anwendung des Antibioticums abhängig ist, führten BERKER und NAPP Resistenzbestimmungen bei Staph. durch, die aus Nasenabstrichen von Patienten einer Frauen-, einer chirurgischen und einer psychiatrischen Klinik gewonnen wurden. Dabei ergab sich, daß bei den Patienten der Frauen- und der chirurgischen Klinik etwa

10 mal so viel resistente Keime gefunden wurden als in der psychiatrischen Klinik, entsprechend der dort selteneren Anwendung des Pen.

Für die Zunahme arzneifester Erreger in Krankenhäusern kommt weiterhin nicht nur die Übertragung resistenter Keime von Patient zu Patient in Frage, sondern dabei spielt vor allem auch die Übertragung durch gesundes Pflegepersonal eine Rolle, das insbesondere im Nasenrachenraum resistente Staph. beherbergt. Auf diese Weise ist also eine Weiterverbreitung resistenter Erreger durch Superinfektion möglich, ohne daß überhaupt das Antibioticum bei dem Betreffenden zur Anwendung gekommen ist. Parallel mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes läßt sich dabei ein Ansteigen der pen.-resistenten Stämme feststellen. So fanden ROUNTREE und THOMSON in Nasenabstrichen von Lernschwestern zu Beginn ihrer Ausbildung in 4%, nach 5 Wochen in 32%, nach 10 Wochen in 38% resistente Staph.

Eine Übersicht hinsichtlich der ständigen Zunahme pen.-resistenter Staph. in England gaben BARBER und ROZWADOWSKA-DOWZENKO. Sie beobachteten 1946 in 14%, 1947 in 38%, 1948 in 59% und 1949 in 68% gefestigte Erreger. WARNECKE konnte dasselbe aus Deutschland berichten. Er sah 1948 in 11%, 1949 in 17% und 1950 in 33% eine Resistenz. Das Bild der Resistenzzunahme verschiebt sich hier um 2 bis 3 Jahre, die Zeitspanne also, um die das Pen. in Deutschland später in die Therapie eingeführt wurde. Der in den letzten Jahren verschiedentlich beschriebene Stillstand bzw. Rückgang der pen.-resistenten Staph.-Stämme fällt nach WEBER zeitlich mit der häufigeren Anwendung der Breitspektrumantibiotica und der neueren Sulfonamide zusammen. Er bestätigt an Hand von Halbjahresbeobachtungen diesen abwärts gerichteten Verlauf: 1951/II in 71%, 1952/I in 69,5% und 1952/II in 66%.

Im Rahmen der großen epidemiologischen Bedeutung, die die Zunahme pen.-resistenter Staph. mit sich bringt, hat sie, wie WALTER und HEILMEYER schreiben, auch zu einigen therapieresistenten, früher nicht so häufig gesehenen Krankheitsbildern geführt: Staph.-Dysenterie, -Pneumonie, -Hautinfektionen und Conjunctivitiden, -Mastitis, -Meningitis.

2. Eigenschaften penicillinresistenter Bakterien.

a) Spezifität:

Eine Resistenz von Keimen gegenüber Pen. ist streng spezifisch gegen dieses Antibioticum gerichtet. Pen.-gefestigte Erreger erweisen sich also anderen Antibiotica oder den Sulfonamiden gegenüber

als empfindlich, so daß diese mit Erfolg zu ihrer Bekämpfung angewendet werden können. Nach HEILMEYER schließt die Spezifität der Pen.-Resistenz jedoch eine Mehrfachresistenz nicht aus. So können Staph. gleichzeitig gegen Pen. und Streptomycin, gegen Pen., Aureomycin und Terramycin, ja sogar gleichzeitig gegen sämtliche Antibiotica unempfindlich werden. In den letzten Jahren erfuhr die Spezifität der Bakterienresistenz vielfach eine Einschränkung durch das Auftreten einer sogn. Kreuzresistenz (siehe unten), welche aber für das Pen. bisher keine Rolle zu spielen scheint.

b) Sensibilitätssteigerung:

Wie BASSALLECK festgestellt haben will, soll eine Resistenzzunahme gegenüber Pen. meist mit einer Empfindlichkeitssteigerung der Erreger gegenüber Streptomycin einhergehen. Derartige Beobachtungen sind bis jetzt allerdings vereinzelt geblieben.

c) Konstanz:

Ursprünglich nahm man an, daß pen.-resistente Erreger das Merkmal Resistenz beibehalten und weiter vererben, so daß sich dieses also als irreversibel erweisen würde. Heute weiß man jedoch, daß Pen.-Resistenz unter gewissen Bedingungen reversibel ist.

d) Reversibilität:

Eine erworbene Resistenzsteigerung bei Bakterien gegenüber Pen. soll nicht endgültig bestehen bleiben, wie zahlreiche Autoren festgestellt haben wollen. Oft kann sie schon durch Züchtung in pen.-freiem Medium rückgängig gemacht werden. So verloren pen.-feste Staph. auf pen.-freien Nährböden bereits nach 10 bis 14 Tagen völlig ihre Pen.-Resistenz. Erneute Züchtung in Pen.-Lösungen führte nach TODD, KRÄSSLE und FROST zu einer Wiederholung der Resistenzentwicklung. VOUREKA konnte an Hand von Untersuchungen zeigen, daß pen.-feste Staph. in Mischkulturen mit pen.-empfindlichen Keimen (z.B. Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken) oder mit an sich nicht pen.-empfindlichen Keimen (z.B. Bacterium coli, typhi) ihre Resistenz verloren. Auch bestimmte Bakterienautolysate sollen die Pen.-Empfindlichkeit wieder hergestellt haben. Derartige Beobachtungen könnten von großer praktischer Bedeutung sein; da pen.-feste Staph. im Organismus häufig mit pen.-empfindlichen Bakterien in Form einer Mischinfektion vorkommen, wäre die Möglichkeit, daß hierbei ihre Resistenz verschwindet, nicht ausgeschlossen.

Eine Resensibilisierung pen.-resistenter Erreger wäre nach MEY-

THALER auch durch Zusatz von Trypaflavin denkbar und STRAHM und WETZEL wollen eine solche - fußend auf Untersuchungen von HÜLLSTRUNG mit Lactoflavin - durch Bepanthenzusatz erreicht haben. Die klinischen Ergebnisse sollen dabei den bakteriellen Versuchen entsprochen haben.

In neuerer Zeit berichtet CHANDLER, daß experimentell durch Aureomycinzusatz bei pen.-festen Staph. die Penicillinasebildung aufgehoben werden könne, und daß dieser Verlust der Fähigkeit, Penicillinase zu erzeugen, irreversibel sei. Praktisch bedeutete dies, daß pen.-resistent gewordene Erreger wieder pen.-empfindlich gemacht würden, so daß Pen. dann dauernd gegeben werden könnte. Ob dieser wichtige Befund jedoch auch für die Klinik zutrifft, muß noch sorgfältig überprüft werden.

e) Übertragbarkeit:

WINNER, der die Sensibilität eines pen.-festen Staph.-Stammes dadurch erhöhte, daß er ihn mit pen.-empfindlichen Streptokokken zusammen züchtete, stellte fest, daß es dabei zum Absinken der Pen.-Sensibilität der Streptokokken kam. Dies führte zu der Annahme, daß Empfindlichkeit und Resistenz der Keime gegenüber Pen. von einem Erreger auf einen anderen übertragen werden kann. Nach DITTRICH soll eine Übertragung der Resistenz durch Substanzen möglich sein, die aus abgetöteten resistenten Keimen der gleichen Art gewonnen werden. Und HEILMEYER berichtet von der Übertragung der Resistenzeigenschaft von einem resistenten Stamm auf einen sensiblen durch Desoxyribonucleinsäure, die von dem resistenten Stamm erzeugt wurde.

f) Biochemische Veränderungen:

Wahrscheinlich geht die Festigung gegenüber Pen. mit morphologischen und funktionellen Veränderungen der Erreger einher: Wachstumshemmung, Permeabilitätsherabsetzung, Stoffwechselveränderungen, Änderung der fermentativen Aktivität der Bakterien u.s.w.

Insbesondere letztere, die Änderung der fermentativen Aktivität, scheint bei der Resistenzerscheinung eine Rolle zu spielen. Es wurde nämlich festgestellt, daß in Fällen von Pen.-Resistenz häufig eine pen.-zerstörende Substanz, eine Penicillinase, von den Keimen gebildet wird. So produzierten die von CHANDLER untersuchten pen.-festen Staph.-Stämme sämtliche Penicillinase, während die pen.-empfindlichen Stämme keine Penicillinase bildeten. SPINK und FERRIS, NORTH und CHRISTIE, BONDI und DIETZ u.a. fanden, daß Bakterien, wel-

che ihre Resistenz gegenüber Pen. erst in vitro oder in vivo erwerben, nicht die Fähigkeit gewinnen, Penicillinase zu erzeugen. Im Gegensatz dazu soll die Resistenz bei den von vorneherein unempfindlichen Keimen durch dir Bildung von Penicillinase bedingt sein. Sie unterscheiden also deutlich zwischen natürlich oder primär resistenten Keimen und Erregern mit erworbener oder sekundärer Pen.-Festigung. KILLIAN wendet dagegen ein, daß die Eigenschaft, Penicillinase zu produzieren, keineswegs alleine für die natürliche Resistenz einer Keimart verantwortlich gemacht werden könne, da auch natürlich resistente Erreger ohne nachweisbare Enzymbildung gefunden wurden. Ferner könne umgekehrt trotz Penicillinasebildung eine Pen.-Empfindlichkeit bestehen.

g) Virulenzabschwächung:

Mc KEE und HOUCK, SCHÖNFELD und KIMMIG, MILLER und BOHNHOFF, LEUSDEN u.a. Autoren nehmen an, daß eine steigende Pen.-Resistenz bei manchen Erregern mit einem zunehmenden Virulenzverlust derselben verbunden ist. Im Gegensatz dazu konnten SUTER und FISCHER keine Virulenzunterschiede zwischen pen.-sensiblen und -festen Staph. im Tierversuch erkennen. Auch WALTER und HEILMEYER verneinen die Frage, ob gleichzeitig mit einer Resistenzzunahme ein Virulenzverlust der Bakterien einhergehe. NORTH und CHRISTIE sind der Meinung, daß natürlich gegen Pen. resistente Keime keine Abschwächung ihrer Pathogenität erfahren, während unter der Behandlung resistent gewordene Staph. ihre Virulenz einbüßten.

h) Entwicklung penicillinabhängiger resistenter Bakterien:

Wie LEUSDEN u.a. festgestellt haben, sollen manche Bakterien nicht nur pen.-resistent werden, sondern es soll sich danach sogar ein für das Wachstum notwendiger Pen.-Bedarf der Erreger einstellen. Hier wurde also das Antibioticum in den Bakterienstoffwechsel eingebaut und bildete schließlich einen Nährstoff für die Keime. HEILMEYER bezeichnete diese Erscheinung als Dependenz; dependente Stämme sollen sich als weitgehend avirulent erweisen.

i) Verzögerung der Resistenzentwicklung:

Bei in vitro-Versuchen stellten PULASKI und BAKER fest, daß durch die Kombination von Pen. mit Sulfonamiden oder Streptomycin das Auftreten pen.-resistenter Erreger erheblich verlangsamt wird. In der Praxis kommen daher die verschiedenartigsten Kombinationen

dieser Mittel zur Anwendung und zeigen auch hier eine deutliche Verzögerung der Resistenzentwicklung.

3. Diskrepanz zwischen bakteriologischer Sensibilität und klinischem Verlauf.

In letzter Zeit mehren sich die Stimmen, die eine Diskrepanz zwischen der bakteriologischen Empfindlichkeit der Keime und dem Krankheitsverlauf sehen. So soll bei nachgewiesener in vitro-Resistenz der Erreger eine Pen.-Therapie trotzdem des öfteren zum Erfolg geführt haben.

4. Genese der Penicillinresistenz.

Als Ursache der Pen.-Resistenz der Bakterien werden vor allem 4 Theorien diskutiert:

1. Adaption
2. Dauermodifikation
3. Induzierte Mutation
4. Spontanmutation mit nachfolgender Selektion.

Ad 1.: Nichtgenetiker wie HINSHELWOOD, ERIKSEN, NORTH und CHRISTIE sind der Auffassung, daß es sich bei der Resistenzentwicklung gegenüber Pen. um eine direkte Anpassung der Keime an das Mittel im Sinne einer Gewöhnung handelt. Dafür spräche die Reversibilität der Resistenz bei Abwesenheit des Antibioticums. Da jedoch nach der klassischen Vererbungslehre eine Vererbung erworbener Eigenschaften verneint wird, wird diese Theorie heute von den meisten Autoren abgelehnt.

Ad 2.: Durch eine Dauermodifikation, wie sie BUCHER und DOERR für die Entstehung der Pen.-Resistenz der Bakterien annehmen, ließe sich ebenfalls die Rückbildungsfähigkeit der Festigung erklären, da eine Dauermodifikation wie eine Adaption sich nur am Zellplasma abspielt. Diese Theorie findet aber gleichfalls kaum Erwähnung in der Literatur.

Ad 3.: Eine induzierte Mutation als Ursache der Pen.-Resistenz verlangt, daß durch das Antibioticum selbst eine Erbfaktoränderung im Sinne einer Resistenzerhöhung hervorgerufen wird. Eine "mutagene" Eigenschaft des Pen. wurde aber bisher nie beschrieben.

Ad 4.: Nach DEMEREC treten innerhalb einer Bakterienkultur unabhängig von jeglicher Behandlung Mutationen auf, die zur Entstehung von gegen das betreffende Therapeuticum verschieden empfindlichen Keimen führen. Eine Bakterienpopulation stellt somit keine reine genetisch

einheitliche Kultur dar, sondern es finden sich in ihr stets eine Anzahl auf Grund sprunghaft, nicht spezifisch induzierter Mutationsvorgänge entstandene resistente Mutanten. Nach HEILMEYER beträgt ihr Bruchteil innerhalb der Bakterienpopulation $10^{-6}$ bis $10^{-11}$. Da die empfindlichen Erreger infolge fortgesetzter negativer Selektion durch die Therapie ausgemerzt werden, gewinnen die resistenten Keime allmählich die Oberhand. Erreichen sie eine bestimmte Quote, sie liegt nach HEILMEYER bei 10%, so nimmt die ganze Population das Merkmal Resistenz an. Das Therapeuticum spielt hierbei also nur eine Rolle als auslesendes Prinzip, nicht als "mutagener"Stoff.

Die DEMERECsche Theorie stellt die Grundlage der heute am meisten vertretenen Ansicht dar, nach der es sich bei der Resistenzentwicklung von Bakterien gegenüber Pen. um die Ausbreitung resistenter Mutanten handelt, deren Verbreitung auf selektionistischem Wege begünstigt wird. In neuerer Zeit sollen SCHUBERT und DITTRICH dies experimentell bewiesen haben. Ihre Untersuchungen basieren im Prinzip auf einem Gedankengang von NEWCOMBE: Falls resistente Bakterien unter der Behandlung durch Gewöhnung auftreten, muß die Zahl der erkennbaren Kolonien in der Ausgangsprobe und nach der Neuverteilung ungefähr gleich groß sein, weil jedes Bacterium annähernd die gleiche Chance besitzt, unter dem Einfluß des Therapeuticums resistent zu werden. Falls jedoch spontane Mutationen zur Resistenzentwicklung führen, müssen Unterschiede in der Häufigkeit resistenter Kolonien bei der Ausgangsprobe und nach der Neuverteilung vorhanden sein, und zwar soll die Zahl der resistenten Kolonien danach umso größer sein, je früher die Mutation auftrat. Tatsächlich fanden sich nach den Untersuchungen von SCHUBERT und DITTRICH mehr resistente Kolonien nach der Neuverteilung und damit die Voraussetzungen für die Mutationstheorie. Weitere Beweise dafür sollen von LURIA und DELBRÜCK, LEDERBERG u.a. erbracht worden sein.

Mit der Mutationstheorie hat man jedoch noch nicht auf alle Fragen der Resistenzentwicklung eine endgültige Antwort gefunden. So kann vor allem die Reversibilität der Pen.-Resistenz auf diese Weise nicht geklärt werden, sofern nicht gerade Rückmutationen angenommen werden.

Es ist durchaus möglich, daß für das Zustandekommen einer Bakterienresistenz gegenüber Pen. nicht nur eine der genannten Theorien, sondern mehrere eine Rolle spielen. HEILMEYER schreibt z.B., daß neben der Resistenzentwicklung durch Auslese primär resistenter Varianten, auch eine Zunahme resistenter Keime, wenn auch nur in ge-

ringem Umfange, unter der Pen.-Behandlung erfolgt.

## IV. Streptomycinresistente Bakterien

Nach Einführung des Streptomycins (Str.) in die Therapie mußten auch hier sehr bald Resistenzerscheinungen, vor allem der Tuberkelbakterien beobachtet werden. Dies war insofern von großer praktischer Bedeutung als bei besonders schwer verlaufenden Formen der Tuberkulose sich das Str. zunächst als das Mittel der Wahl zeigte, eine Resistenz der Bakterien aber regelmäßig und schnell eintrat, so daß sich eine weitere Str.-Therapie als erfolglos erwies. Wegen der Toxizität des Mittels können dabei geringe Resistenzgrade nicht wie beim Pen. durch Erhöhung der Str.-Dosis durchbrochen werden.

In vitro-Untersuchungen, Tierversuche und Erfahrungen beim Menschen ergaben, daß unter der Str.-Therapie zunächst hoch empfindliche Tuberkelbakterien stärkste Str.-Resistenz erwerben können, insbesondere dann, wenn Str. in steigenden Konzentrationen zugesetzt wurde. So konnten YOUMANS und KARLSON im Reagenzglas eine 1000-fache, FINLAND und Mitarbeiter sogar eine 4000-fache Resistenzzunahme erzielen.

Nicht allein Tuberkelbakterien zeigen dem Str. gegenüber eine Resistenzentwicklung, sondern alle ursprünglich str.-empfindlichen Keime können eine Festigung erwerben, wenn auch nicht im entferntesten in dem Ausmaß wie bei den Tuberkelbakterien. So können Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken, Pyocyaneus, Proteus u.a. Mikroorganismen str.-resistent werden. MILLER und BOHNHOFF gelang auch bei Meningo- und Gonokokken eine Resistenzsteigerung, KOLMER dasselbe bei einem Coli- und Typhusbakterienstamm und BOAND und NOVAK stellten bei Actinomyces bovis-Stämmen Resistenzerscheinungen fest, welche sich jedoch im str.-freien Medium nicht als bleibend erwiesen.

### 1. Zeitpunkt, an dem Streptomycinresistenz in Erscheinung tritt, Häufigkeit und Vorkommen.

Bei der üblichen Dosierung von 1,0 bis 2,0 g Str.pro die wird im allgemeinen das Auftreten einer Str.-Resistenz nach 30 bis 50 Tagen beobachtet, wie HERRELL und SCHULZE, DERRA, CROFTON, MARTINI u.a. mitteilen. Nach ZADIK sollen die Tuberkelbakterien mit erstaunlicher Pünktlichkeit resistent werden, nämlich dann, wenn in fortgesetzter Behandlung die Menge von 30,0 g Str. überschritten wird.

REIMANN schreibt dagegen, daß die Entwicklung der Str.-Festigung nicht von der Höhe der Str.-Dosis, sondern allein von der Behandlungsdauer abhänge. Im Gegensatz dazu stehen die Beobachtungen von HOFMANN und NICKEL, die bei Patienten, die täglich 0,1 g Str. erhalten hatten, nach 75 bis 100 Tagen noch keine Resistenzerscheinung der Bakterien nachweisen konnten. In vitro-Untersuchungen von DYE lassen deutlich erkennen, daß das Auftreten der Str.-Resistenz sowohl von der Größe der Str.-Dosis als auch von der Behandlungsdauer abhängig ist. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

| tägliche Str.-Dosis | Behandlungsdauer | Prozentsatz str.-resistenter Keime |
|---|---|---|
| 2,0 g | 120 Tage | 73,5 |
| 1,0 g | 120 " | 66,7 |
| 1,0 g | 42 " | 18,4 |
| 1,0 g | 28 " | 3,4 |
| 0,5 g | 28 " | 0,0 |

Die meisten resistenten Keime fanden sich also bei einer Medikation von 2,0 g pro die nach einer Zeitdauer von 120 Tagen, die wenigsten bei geringer täglicher Dosierung oder kürzerer Behandlungszeit; d.h. auch geringer Gesamtdosis. Daraus geht hervor, daß große Str.-Dosen besonders schnell zu einer Resistenzentwicklung der Tuberkelbakterien führen. HEILMEYER berichtet in entsprechender Weise, daß Str. über 120 Tage täglich verabreicht in 80%, 2 bis 3 mal wöchentlich gegeben in 30 bis 40% eine Bakterienfestigung hervorriefe. Nach TANNER sind bei täglicher Str.-Gabe (1,0 g) nach 1 Monat 20%, nach 2 Monaten 50%, nach 3 Monaten 65% und nach 4 Monaten 80% der Tuberkelbakterien gegenüber Str. unempfindlich geworden. Im allgemeinen wird also bei der üblichen Str.-Therapie der Tuberkulose nach 3- bis 4-monatiger Behandlung eine weitgehende Resistenz der Erreger zu beobachten sein, so daß dann eine Fortführung der Str.-Therapie völlig erfolglos bleibt.

Entsprechend der geringeren Anwendung des Str. bei Staph. wurde in Amerika 1947 in 9%, 1950 in 27% eine Resistenz dieser Keime gegenüber dem Str. angegeben. In Deutschland fand KNOTHE 1952 in 23%, 1953 in 41% str.-resistente Staph.

Über Vorkommen und Zunahme str.-resistenter Tuberkelbakterien wird ebenso wie bei pen.-resistenten Erregern vor allem in Krankenhäusern berichtet. Sie wird auch hier durch die häufige Anwendung des Antibioticums erklärt, sowie durch die Übertragung von Tuberkelbakterien, die im Verlauf einer Str.-Behandlung Festigung erworben haben. KLEE hebt besonders die Beobachtung hervor, daß str.-resi-

stente Tuberkelbakterien ihre Resistenz auch bei Übertragung auf andere Individuen beibehalten. So mehren sich in den letzten Jahren die Angaben über Infektion und Erkrankung von Kontaktpersonen durch str.-resistente Bakterien str.-behandelter Offentuberkulöser, wobei sich bei den frisch Infizierten ebenfalls str.-feste Keime feststellen ließen, ohne daß sie selbst je mit dem Antibioticum behandelt worden sind. Für eine Superinfektion mit str.-resistenten Keimen kommt hauptsächlich das Pflegepersonal mit Str. behandelter Patienten in Frage, worüber Fälle von HAROLD, BRENNAN und WICHELHOUSEN, FURTES und DOANE beschrieben worden sind.

2. Eigenschaften streptomycinresistenter Bakterien.

a) Spezifität:

Str.-resistente Erreger behalten anderen Antibiotica oder Chemotherapeutica gegenüber ihre ursprüngliche Empfindlichkeit. So wurden z.B. str.-feste Meningo- und Gonokokken durch Pen. vernichtet; es bestand hohe Empfindlichkeit str.-resistenter Tuberkelbakterienstämme gegenüber Conteben, Paraaminosalicylsäure u.s.w. Die Str.-Resistenz schließt aber eine Mehrfachresistenz nicht aus, wobei es nach MACKANES und SMITH wenig wahrscheinlich sein soll, daß Keime primär gegen 2 oder mehrere Medikamente resistent sind. Die Spezifität der Str.-Resistenz wird ferner durch das Phänomen der Kreuzresistenz eingeschränkt. Darunter versteht man, daß str.-feste Erreger regelmäßig auch bestimmten anderen Heilmitteln gegenüber eine Resistenz entwickeln, wenn diese mit Str. verwandt sind oder mit diesem in ihrer chemischen Struktur bzw. Wirkungsweise übereinstimmen. So findet man eine Str.-Festigung stets mit einer solchen gegenüber Dihydrostreptomycin gekoppelt. Eine Kreuzresistenz zwischen Str. einerseits und Viomycin bzw. Neomycin bzw. Polymyxin andererseits ist wahrscheinlich, aber noch nicht ganz geklärt (HEILMEYER).

b) Reversibilität:

Berichte, wonach str.-feste Tuberkelbakterien ihre Str.-Resistenz wieder verlieren sollen, sind bisher vereinzelt geblieben. Eine Reversibilität der Str.-Resistenz scheint somit praktisch keine Rolle zu spielen. MIDDLEBROOK und YEGIAN, SUTER u.a. konnten trotz häufiger Passagen in str.-freiem Medium kein Verschwinden der Str.-Festigung bemerken. Im Gegensatz dazu wollen MEYER und DRUDE dasselbe bei in vitro-Versuchen beobachtet haben. Sie rechnen infolgedessen damit, daß nach zeitweisem Absetzen des Str. die frühere Empfindlichkeit der Bakterien gegenüber dem Medikament wieder ein-

tritt. Nach WAREMBOURG und NIQUET soll sich durch Zusatz von Chaulmoograöl die Str.-Resistenz wieder rückgängig machen lassen. HEILMEYER meint, daß eine Rückbildungsfähigkeit der Str.-Resistenz bei grammegativen Erregern möglich sei, während dies bei den Tuberkelbakterien infolge einer intensiveren Bindung von Str. nicht anzunehmen sei.

c) Biochemische Veränderungen:

Die Str.-Resistenz geht wahrscheinlich wie die Pen.-Resistenz mit funktionellen und morphologischen Veränderungen der Erreger einher. So ließen sich Änderungen des Stoffwechselmechanismus nachweisen, während morphologische Veränderungen bei str.-festen Meningokokken und Gonokokken von MILLER und BOHNHOFF, WIEBECK u.a. nicht festgestellt werden konnten.

Ein str.-abbauendes Ferment, eine Streptomycinase, konnte bisher nicht aufgefunden werden. Die Ausbildung str.-resistenter Erreger beruht somit offenbar nicht auf der Produktion einer hemmenden Substanz vergleichbar der Penicillinase.

d) Virulenzabschwächung:

Nach Untersuchungen von FELDMAN, KARLSON und HINSHAW, CROFTON und MITCHISON, YOUMANS und WILLISTON sollen sich str.-resistente Tuberkelbakterien im Tierversuch bei Meerschweinchen als weniger virulent erweisen als str.-empfindliche. DOANE und BOGEN wollen einen str.-festen Stamm isoliert haben, der im Tierversuch sogar apathogen war und diese Eigenschaft in vielen Passagen beibehielt. DIMMLING und WEICKSEL, die zwischen primär und sekundär str.-resistenten Tuberkelbakterien unterscheiden, fanden, daß im Meerschweinchen der sekundär str.-resistente Stamm eine geringere Virulenz zeigte als der primär str.-resistente. Demgegenüber konnten MIDDLEBROOK und YEGIAN, SUTER und FISCHER keine Virulenzunterschiede zwischen str.-empfindlichen und str.-festen Keimen feststellen. Auch nach BLOCH besteht bisher kein Anhalt dafür, daß bei Tuberkelbakterien die Merkmale Virulenz und Str.-Resistenz gekoppelt sind, da es sonst das Problem der Ansteckung mit resistenten Keimen nicht geben würde und die Verbreitung resistenter Stämme nicht möglich wäre. WEIDMANN meint, daß die Tuberkelbakterien durch die verschiedenen Mittel so in ihrer Vitalität geschädigt werden, daß sie in ihrer Virulenz eine Abschwächung erfahren. Diese Ansicht wird auch von FREERKSEN vertreten. Er schlägt vor, diese Virulensminderung als Devirulation zu bezeichnen. Mit MEISSNER glaubt WEIDMANN auf Grund von Untersuchungen

annehmen zu können, daß Tuberkelbakterien, die eine Doppelresistenz gegenüber Str. und Isonikotinsäurehydrazid erworben haben, in ihrer Fähigkeit, beim Menschen eine generalisierte Tuberkulose hervorzurufen, geschädigt seien.

e) Entwicklung streptomycinabhängiger resistenter Bakterien:

Wie BASSALLECK berichtet, wurden seit der ersten Beobachtung von MILLER und BOHNHOFF eines schließlich nur noch in Gegenwart von Str. wachsenden str.-resistenten Meningokokkenstammes von fast allen Bakterien, auch von Tuberkelbakterien, solche str.-bedürftigen resistenten Varianten in vitro gefunden. Auch aus Sputum sollen derartige fakultativ oder obligat str.-abhängigen gefestigten Erreger gewonnen worden sein. Str. ist hier also notwendiges Nährsubstrat resistenter Keime geworden. Ein von DOANE und BOGEN isolierter str.-bedürftiger resistenter Tuberkelstamm erwies sich dabei im Tierversuch als apathogen. Diese Eigenschaften wurden durch viele Passagen hindurch beibehalten.

f) Verzögerung der Resistenzentwicklung:

Nach DEYKE soll schon durch eine intermittierende Str.-Behandlung eine Verzögerung der Resistenzentwicklung bei Tuberkelbakterien zu erzielen sein. Besondere Bedeutung kommt in dieser Hinsicht der Kombinationstherapie zu, wobei Str. mit einem anderen Heilmittel oder auch mit mehreren anderen Heilmitteln gleichzeitig angewendet wird. Jede der Einzelkomponenten muß dabei gegen die vorliegenden Erreger wirksam sein und einen von den anderen Komponenten abweichenden Wirkungsmechanismus aufweisen. Erste Beobachtungen diesbezüglich gehen auf MIDDLEBROOK und YEGIAN zurück, die bei in vitro-Versuchen bei gleichzeitiger Verabreichung von Str. und Sulfonamiden eine deutliche Hemmung der Resistenzentwicklung sehen konnten.

Bei Behandlung der Tuberkulose spielt natürlich die Kombination von speziell gegen diese Erkrankung gerichteten Mitteln eine große Rolle, da hierbei neben der Resistenzverzögerung zugleich eine verstärkte Wirkungsweise zu erwarten ist. Vor allem findet die gleichzeitige Anwendung von Str. und Paraaminosalicylsäure (PAS) und Str. und Isonikotinsäurehydrazid in der Literatur Erwähnung. Vergleichende Untersuchungen ergaben nach BECK in den USA nach 3-monatiger Behandlung bei alleiniger Str.-Therapie (1,0 g pro die) in 51% der Fälle eine Str.-Resistenz, bei gleichzeitiger Zugabe von PAS (10,0 g pro die) dagegen nur in 9% eine Str.-Resistenz. Zur Klärung der Frage, ob eine unterschiedliche PAS-Dosierung dieselbe vermindernde Wir-

kung auf die Entstehung str.-fester Tuberkelbakterien hat, wurden des öfteren Untersuchungen mit verschieden großen PAS-Dosen vorgenommen. Dabei ergab sich, daß mit steigender PAS-Menge das Auftreten str.-resistenter Keime verringert wird. WILDBOLZ vermutet, daß durch Beigabe von Chaulmoograöl die Str.-Resistenz verzögert werden kann.

Neben dem Vorteil der Kombinationstherapie sei auch an ihren Nachteil erinnert, der darin besteht, daß sich gleichzeitig gegen jedes der zusammen kombinierten Präparate eine Resistenz entwickelt.

3. Abhängigkeit des Auftretens streptomycinresistenter Bakterien von der Form der Tuberkulose.

Für die Häufigkeit des Auftretens einer Bakterienresistenz gegenüber Str. scheint der Form der Tuberkulose eine besondere Bedeutung zuzukommen. So werden vor allem bei kavernösen und stark verkäsenden Prozessen str.-feste Keime gefunden, wie JENSEN, MICHELSSON, GARROD und CROFTON, MUSCHENHEIM u.a. berichten. Als Ursache hierfür ist vielleicht eine Abkapselung der Erreger in den Kavernen anzunehmen, wodurch sie für das Str. weniger zugänglich geworden sind, oder es spielen dabei besondere Milieuverhältnisse mit Verschiebung des PH nach der sauren Seite u.s.w. eine Rolle.

4. Genese der Streptomycinresistenz.

Es ist durchaus möglich, ja sogar sehr wahrscheinlich, daß der Entstehung der Str.-Resistenz ein anderer Mechanismus zugrunde liegt als der Pen.-Resistenz. Dafür würde sprechen, daß sich sowohl in vitro als auch in vivo viel regelmäßiger und rascher str.-resistente Keime entwickeln als pen.-resistente. Ferner findet man im Gegensatz zur Pen.-Resistenz nur in einem geringen Prozentsatz primär str.-resistente Tuberkelbakterienstämme. Nach UNHOLTZ, AUERSBACH, HERRMANN und amerikanischen Autoren nur in 2 bis 5% der Fälle. Die Str.-Festigung unterscheidet sich außerdem durch das Fehlen einer der Penicillinase vergleichbaren Substanz, sowie durch das wahrscheinliche Fehlen einer Reversibilität.

Vielleicht ist der von ZADIK aufgestellten Hypothese hinsichtlich der Entstehung der Str.-Resistenz einige Bedeutung beizumessen. Dieser Autor ist der Meinung, daß das Str. die Fähigkeit besitze, gerichtete, also induzierte Mutationen zu erzeugen, daß es somit ein "mutagener" Stoff sei. Er begründet dies damit, daß es ihm in Versuchen mit verschiedenen Getreidearten und vor allem mit einer Süß-

wasseralge (Euglena viridis) gelungen sei, bei diesen durch Zusatz von Str. ganz nach Wunsch bestimmte Veränderungen hervorzurufen, die sich als vererblich erwiesen. So soll bei der Alge Str. den Verlust des Chlorophylls bewirkt haben, wodurch sie nicht mehr in der Lage war, bestimmte Nahrungsstoffe selbst aufzubauen, sondern auf ihre Zuführung angewiesen, in ein Tier verwandelt worden war. Auf eine induzierte Mutation also führt ZADIK auch das Resistentwerden der Tuberkelbakterien gegenüber Str. zurück. Dafür spräche die große Regelmäßigkeit mit der eine Str.-Festigung auftritt. Diese Darlegungen ZADIKs sind bisher in der Literatur einmalig geblieben und bedürfen noch eingehender weiterer Untersuchung.

## Isonikotinsäurehydrazidresistente Bakterien

Kurze Zeit nach Einführung des Isonikotinsäurehydrazids (INH) in die Therapie der Tuberkulose tauchten schon die ersten Hinweise über rasches Aufkommen einer INH-Resistenz auf. Dies war umso betrüblicher als sich das INH als dasjenige Tuberculostaticum erwies, das bisher die höchste Hemmwirkung auf Tuberkelbakterien besitzt. Zudem war anzunehmen, daß die Resistenzentwicklung gegenüber diesem Chemotherapeuticum ein noch größeres Problem darstellt, als es dasjenige der Str.-Resistenz ist, da sie schon nach so außerordentlich kurzer Zeit seiner Anwendung in Erscheinung trat.

Als erster berichtete wohl RIST aus dem Institut Pasteur, daß es ihm gelungen sei, in vitro Tuberkelbakterien zu züchten, die um das 2000-fache resistenter waren als der Ausgangsstamm. Weitere Beobachtungen über rasche Resistenzentwicklung gegenüber INH im Kulturversuch machten NIGOGHOSSIAN, HOBBY und LENERT, BUCK und SCHNITZLER, LIEBERMEISTER, BLAUROCK u.a.

RIST, GRUMBACH, CALS und RIEBEL, HOBBY und LENERT, die vergleichende Untersuchungen hinsichtlich einer Resistenzentwicklung bei humanen und bovinen Stämmen von Tuberkelbakterien durchführten, wollen beim Typus bovinus bei Anwendung höherer INH-Konzentrationen ein geringes Nachwachstum von Bakterienkolonien gefunden haben. Wenn sich dieses Ergebnis auch an einem größeren Material von bovinen Stämmen ergeben würde, schließen sie, so müßten Tuberkulosekranke mit bovinen Tuberkelbakterien schneller resistent gegenüber INH werden. Genaue Angaben über ein solches Verhalten liegen aber bis jetzt noch nicht vor.

Die in vitro festgestellte Tatsache der INH-Resistenz wurde bald auch von klinischer Seite am Kranken bestätigt. Nach einigen Wochen INH-Behandlung trat oft Stillstand und Verschlechterung des Krankheitsprozesses ein, was auf eine Festigung der Erreger gegenüber dem Heilmittel zurückzuführen war.

1. Zeitpunkt, an dem Isonikotinsäurehydrazidresistenz in Erscheinung tritt, Häufigkeit und Vorkommen.

Bei systematischen Sensibilitätsprüfungen, die KLEE und Mitarbeiter seit Beginn der INH-Behandlung vornahmen, fanden sie, daß schon zwischen der dritten und sechsten Behandlungswoche Kolonien erscheinen, die auch bei höheren INH-Konzentrationen noch wachsen. Sie sind zunächst vereinzelt, von der zwölften Woche an werden sie jedoch immer zahlreicher und von der vierzehnten bis zwanzigsten Woche an zeigt sich oft diffuses Wachstum wie bei den unbehandelten Kontrollen. Es läßt sich also von Woche zu Woche eine Abnahme der Sensibilität der Tuberkelbakterien gegenüber INH feststellen. Diese Abschwächung der Empfindlichkeit wird bei der üblichen Dosierung in der zwölften Woche bedenklich. Es ist der Zeitpunkt, bei dem der Höhepunkt der therapeutischen Wirkung erreicht ist. Wenn danach das Sputum nicht negativ ist, muß damit gerechnet werden, daß sich resistente Erreger entwickelt haben. Nach RISCHE und ROHNE scheint eine wesentliche Resistenzzunahme gegenüber INH bei einer Gesamtdosierung zwischen 40,0 und 50,0 g zu liegen, was auch etwa dem von KLEE angegebenen Zeitpunkt entspricht. SCHWENKENBECHER und SCHLEPCKOW sahen in einem Fall nach 14-tägiger und HEIN und STECHER bereits nach 12-tägiger INH-Medikation von insgesamt 5,0 g des Mittels eine Resistenzzunahme der Erreger.

Das BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL gibt in einem Bericht zu Beginn des Jahres 1953 für INH bei täglichen Gaben bis 300 mg nach 1 Monat 11%, nach 2 Monaten 52% und nach 3 Monaten 71% resistente Tuberkelbakterien an. Bei 200 mg INH täglich wurden nach 1 Monat 9%, nach 2 Monaten 49%, nach 3 Monaten 64%, nach 4 Monaten 79%, nach 5 Monaten 82% und nach 6 Monaten 93% resistente Stämme gefunden.

Wie beim Str. ist auch beim INH mit einer Übertragung resistenter Tuberkelbakterien auf andere Individuen zu rechnen.

2. Eigenschaften isonikotinsäurehydrazidresistenter Bakterien.

a) Spezifität:

Nach KLEE werden INH-resistente Tuberkelbakterien durch Str., PAS und Thiosemicarbazone gehemmt. Andererseits hemmt INH das Wachstum von Erregern, die gegen Str., PAS und Conteben resistent sind. Mehrfache Resistenz kann trotzdem auftreten. Eine Kreuzresistenz ist bis jetzt beim INH nicht bekannt geworden.

b) Sensibilitätssteigerung:

DOMAGK will beobachtet haben, daß INH-feste Tuberkelbakterien Conteben gegenüber viel empfindlicher geworden waren als normale Stämme.

c) Reversibilität:

Berichten von NIGOGHOSSIAN, BARNETT, BUSHBY und MITCHISON zufolge, soll die Resistenz gegenüber INH reversibel sein. So will NIGOGHOSSIAN bei in vitro-Versuchen nach Absetzen der INH-Behandlung zunehmende Empfindlichkeit der Bakterien dem INH gegenüber bemerkt haben. BORGEN beschrieb einen Fall, in dem sich ein Laborant mit einem INH-resistenten Stamm infizierte, der sich im Laufe der Zeit als wieder wesentlich INH-empfindlich erwies. Demgegenüber konnte das BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL keine Reversibilität der INH-Festigung feststellen, da es 3 Monate nach Absetzen des INH alle Erreger gleich resistent fand. Für klinische Bedürfnisse kann die Resistenz gegenüber INH somit als konstant gelten.

d) Biochemische Veränderungen:

MIDDLEBROOK konnte keine morphologischen Unterschiede zwischen den sensibel gebliebenen und INH-resistent gewordenen Keimen beobachten. Von einem INH-abbauenden Ferment entsprechend der Penicillinase wurde bisher nichts berichtet.

e) Virulenzabschwächung:

Die Frage der Virulenzabschwächung INH-resistenter Tuberkelbakterien ist noch nicht genügend geklärt. WIESMANN bemerkte unter sensiblen Keimen avirulente Stämme, aber nicht umgekehrt. SOMMER fand alle resistenten Stämme virulent und pathogen. Bei Meerschweinchen, die mit INH-festen Erregern infiziert wurden, soll die Erkrankung allerdings etwas langsamer verlaufen sein. Nach Untersuchungen von FUST und BÖHNI traten sowohl unter den resistenten als auch unter den sensiblen Stämmen apathogene und pathogene Keime auf.

DOMAGK machte die Beobachtung, daß sich die von ihm geprüften INH-festen Tuberkelbakterien für Meerschweinchen und Kaninchen als sehr wenig virulent, oder sogar avirulent erwiesen. Auch MIDDLEBROOK und COHN stellten fest, daß in vitro resistent gemachte Erreger für Meerschweinchen avirulent geworden waren. Dabei sollten INH-feste Varianten des Typus bovinus eine geringere Abschwächung ihrer Virulenz erfahren haben, als solche des Typus humanus. Verfasser wollen auch unter den von Patienten gezüchteten INH-resistenten Reinkulturen avirulente Stämme gefunden haben. Nach MEISSNER ist es daher verständlich, daß gelegentlich klinische Besserungen auftreten trotz konstanter bakteriologischer Resistenz. HEILMEYER warnt dagegen vor unberechtigten Schlüssen, die aus der Tatsache gezogen würden, daß ein Großteil INH-resistenter Tuberkelbakterien ihre Pathogenität für Meerschweinchen teilweise oder ganz verloren hätten. Es bestehe bisher kein Beweis, daraus auch eine Avirulenz für den Menschen annehmen zu dürfen. Schon im Mäuseversuch hätten keine Unterschiede mehr zwischen Resistenzgrad und Virulenz beobachtet werden können. Zum Teil mußten schwerste Verlaufsformen und akute Verschlechterungen bei Patienten gesehen werden, deren INH-resistente Tuberkelbakterien keine oder nur geringe Virulenz im Meerschweinchenversuch aufwiesen (BLOCH, HERRMANN, PEIZER, STEENKEN u.a.).

f) Entwicklung isonikotinsäurehydrazidabhängiger resistenter Bakterien:

INH-feste Tuberkelbakterien, die nur noch in Gegenwart von INH zu wachsen vermochten, konnten laut BASSERMANN bisher nicht festgestellt werden.

g) Verzögerung der Resistenzentwicklung:

Entsprechend den beim Str. gemachten Erfahrungen wurde sehr bald vor alleiniger INH-Anwendung gewarnt. Um die schnelle Herauszüchtung INH-resistenter Stämme zu verzögern, ist von vorneherein mit mehreren Tuberculostatica kombiniert zu behandeln. Nach den Erfahrungen von KLEE sollte auch bei der Kombinationstherapie die INH-Dosis nicht zu niedrig gehalten werden, um weniger sensible Stämme entscheidend zu treffen. Vergleichende Untersuchungen ergaben einem Bericht des BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL zufolge nach 3-monatiger Behandlung allein mit INH in 62% der Fälle, bei Kombination von INH und STR. in 13% der Fälle eine INH-Resistenz. Nach WILDBOLZ sind Untersuchungen darüber im Gange, ob durch gleichzeitige Verabreichung von Chaulmoograöl auch die Resistenzentwicklung gegenüber INH verzögert werden kann, wie er dasselbe für Str. vermutet.

3. Abhängigkeit des Auftretens isonikotinsäurehydrazidresistenter Bakterien von der Form der Tuberkulose.

KLEE u.a. beobachteten INH-resistente Tuberkelbakterien besonders häufig bei chronisch-kavernöser Lungentuberkulose. MEISSNER macht diesbezüglich sogar Zahlenangaben. Danach sollen alte, kavernöse Prozesse in 55 bis 60% resistente Stämme aufweisen, frischere Erkrankungsfälle dagegen nur in 20%.

4. Diskrepanz zwischen bakteriologischer Sensibilität und klinischem Verlauf.

Trotz nachgewiesener in vitro-Resistenz der Erreger gegenüber INH führt eine fortgesetzte INH-Therapie des öfteren doch noch zu einem Erfolg. MEISSNER sah in 82% eine Übereinstimmung zwischen klinischem Effekt und Ausfall des Empfindlichkeitstestes. Klinisch schlechter waren 11% der Fälle, klinisch besser 7%. Letztere könnten möglicherweise dadurch erklärt werden, daß die resistenten Anteile in ihrer Lebensfähigkeit geschwächt von den sensiblen Anteilen überwuchert werden. Daraus ergibt sich, daß der bakteriologische Befund in jedem Fall dem klinischen Bild unterzuordnen ist.

5. Genese der Isonikotinsäurehydrazidresistenz.

Die Ursachen der INH-Resistenz scheinen denen der Str.-Resistenz ähnlich zu sein, da sich eine INH-Festigung ebenfalls sehr rasch und regelmäßig entwickelt. Auch hierbei dürfte es sich vorwiegend um eine während der Behandlung auftretende, also erworbene Resistenz handeln. Primär INH-resistente Tuberkelbakterien wie sie MIDDLEBROOK und HOBBY nachweisen konnten, kommen wahrscheinlich nur relativ selten vor. Die Häufigkeit der zur INH-Resistenz führenden Mutationen soll nach WIESMANN 1000 mal größer sein als beim Str. BASSERMANN meint, daß eine "mutagene" Wirkung für das INH selbst nicht anzunehmen ist. Auf Grund ihrer Untersuchungen haben FUST und BÖHNI den Eindruck, daß es mindestens 3 Mechanismen der Resistenzentwicklung beim INH geben müsse - Adaption, Mutation und Selektion. Dabei soll bei ein und demselben Patienten das Resistentwerden der Keime nach allen 3 Vorgängen erfolgen können, allerdings in verschieden großem Ausmaß.

## VI. Paraaminosalicylsäureresistente Bakterien

Eine Resistenzentwicklung der Tuberkelbakterien gegenüber Paraaminosalicylsäure (PAS) tritt nach LEITNER und MASSON klinisch regelmäßig ein, während sie experimentell seltener zu erzielen sein soll. MADIGAN und GRIFFITHS konnten eine 50- bis 100-fache, ESPERSEN angeblich bei Patienten eine bis zu 2000-fache Resistenzsteigerung der Erreger nachweisen. Das Auftreten einer sekundären PAS-Resistenz dauert nach HOFMANN und NICKEL bei einer Verabreichung von 10,0 g PAS pro die normalerweise doppelt so lange wie beim Str. Teilweise wollen diese Autoren eine solche aber noch rascher als gegenüber Str. beobachtet haben. RIST und VÉRAN fanden nach 70-tägiger PAS-Behandlung in 33%, nach 180-tägiger Behandlung in 60% resistente Fälle. HEILMEYER spricht von einer Festigung in 50% nach 6-monatiger PAS-Verabreichung. Nach ihm steht die PAS bezüglich der Resistenzentwicklung der Tuberkelbakterien zwischen dem Str. und den Thiosemicarbazonen.

LEITNER und MASSON sahen die PAS-Resistenz mit morphologischen Veränderungen und Virulenzverlust der Keime einhergehen. Verzögerung der Ausbildung einer Erregerfestigung erfolgt durch Kombinationstherapie, wobei PAS hauptsächlich mit Str, kombiniert wird. Eine primäre Resistenz der Tuberkelbakterien gegenüber PAS scheint nach HOFMANN selten zu sein.

## VII. Thiosemicarbazonresistente Bakterien

Bei den Thiosemicarbazonen war es KOCH, dem es erstmals gelang, gegenüber Conteben resistente Tuberkelbakterien nachzuweisen. Bei Untersuchung von 312 Stämmen des Typus humanus fand er 56 Stämme, also 18%, die eine mehr oder weniger starke primäre Resistenz dem Conteben gegenüber zeigten. In vitro scheint eine Contebenfestigung schwer zu erzielen sein. So war es DOMAGK, GEKS, HOFMANN und NICKEL nicht möglich, durch Züchtung auf contebenhaltigen Nährböden resistente Tuberkelbakterien zu erhalten. Auch bei Meerschweinchenversuchen sah VELTMANN keine Zunahme der Contebenresistenz. Beim Menschen wird dagegen häufiger ein Resistentwerden beobachtet, wenn auch seltener und in geringerem Umfang als bei INH, Str. und PAS. Ferner ist auch mit einem späteren Eintritt der Contebenresistenz zu rechnen. Nach HOFMANN werden innerhalb von 6 Monaten etwa 50% der Stämme resi-

stent.

Thiosemicarbazonfeste Tuberkelbakterien erweisen sich anderen Tuberculostatica gegenüber als empfindlich. Untersuchungen von v. VIETINGHOFF-SCHEEL sollen ergeben haben, daß contebenresistente Erreger Str. gegenüber empfindlicher sind. WEIDMANN will bei erworbener Contebenresistenz Reversibilität beobachtet haben. Ferner soll sie nach KOCH mit morphologischen Veränderungen einhergehen. Einen Virulenzverlust hält er bei primärer Contebenresistenz für unwahrscheinlich. Von SUTER wird auch für das Conteben erwähnt, daß eine Festigung der Erreger besonders häufig bei kavernöser Lungentuberkulose auftritt.

Als Ursache der Thiosemicarbazonresistenz wird von KOCH eine Selektion primär resistenter Tuberkelbakterien angenommen. Wie schon erwähnt, fand er in 18% primär resistente Varianten. Dies entspricht auch etwa den von HERRMANN (20%) und HOFMANN und NICKEL (15%) dafür angegebenen Werten. Nach letzteren soll die primäre Resistenz nur unwesentlich durch eine hinzutretende sekundäre Resistenz erhöht werden.

## VIII. Neomycinresistente Bakterien

Resistenzsteigerungen gegenüber Neomycin lassen sich bei Proteus-, Pyocyaneus-, Coli- und Tuberkelbakterien beobachten. STEENKEN, WOLINSKY und BOLINGER konnten in vitro durch steigende Neomycinkonzentrationen eine Festigung der Tuberkelbakterien bis 1000 E/ccm Neomycin erreichen bei einer ursprünglichen Empfindlichkeit von 0,3 bis 0,6 E/ccm. Nach 7-monatigem Aufenthalt in neomycinfreien Nährmedien wurde ihre Resistenz nicht vermindert. Im Gegensatz dazu wollen WEISS und WAKSMAN bei künstlich resistent gemachten Colistämmen festgestellt haben, daß sie auf neomycinfreiem Nährboden ihre Empfindlichkeit gegenüber Neomycin zurückgewinnen. Die resistenten Keime wiesen morphologische Veränderungen auf.

Nach HOUGHT, WILCOX und FINLAND ist die Entwicklung einer Neomycinresistenz regelmäßig auch mit einer deutlichen Resistenzsteigerung gegenüber Str. gekoppelt, während der umgekehrte Fall nicht so regelmäßig und dann nur in geringen Graden eintritt. Primär neomycinresistente Erreger wurden von WEISS und WAKSMAN selten angetroffen. HEILMEYER schreibt, daß die Resistenzsteigerung gegenüber Neomycin mehr dem Penicillin- als dem Streptomycintyp gleiche.

## IX. Viomycinresistente Bakterien

Sowohl in vitro als auch in vivo konnte eine Resistenzsteigerung von Tuberkelbakterien gegenüber Viomycin festgestellt werden. WALTER und HEILMEYER berichten, daß infolge ihres raschen Auftretens diese Resistenzentwicklung derjenigen gegenüber INH und Str. gleiche.

## X. Aureomycinresistente Bakterien

Resistenzerscheinungen gegenüber dem Breitspektrumantibioticum Aureomycin sind entsprechend seiner Anwendung hauptsächlich bei Staphylokokken, ferner Streptokokken, Coli-, Proteus-, Pyocyaneusbakterien, Ruhramöben u.a. beschrieben worden. Nach HEILMEYER, FINLAND, COLLINS und PAINE soll dabei eine Resistenzsteigerung in vitro nur nach Fortzüchtung durch zahlreiche Passagen hindurch zu erzielen sein und meist keine erheblichen Grade annehmen. Dasselbe hätten Empfindlichkeitstestungen während der Aureomycintherapie ergeben. So fanden z.B. FOLEY, SHWACHMAN und MATTHEWS bei Staph.aureus-Stämmen unter der Behandlung ein Resistentwerden um das 8- bis 64-fache. Auch beim Aureomycin werden wie beim Penicillin resistente Erreger häufig im Nasenrachenraum gefunden berichten TOMASZEKI, FOLEY und Mitarbeiter, MEADS, ROWE und HASLAM. Nach letzteren soll es sich bei der Aureomycinfestigung um einen reversiblen Prozess handeln, da die Aureomycinempfindlichkeit der Keime allmählich wieder ihren Ausgangswert erreicht habe. HEILMEYER beobachtete in Krankenhäusern mit grossem Antibioticaverbrauch in 20 bis 40% aureomycinresistente Staphylokokken. Aureomycin ist bei penicillinfesten Keimen hoch wirksam. Andererseits besteht eine weitgehende Kreuzresistenz bei aureomycinresistenten Erregern gegenüber Terramycin (GOCKE, FINLAND und WILCOX) und neuerdings auch gegenüber Achromycin (HEILMEYER). Eine "cross-resistence" zwischen Aureomycin, Terramycin, Achromycin einerseits und Chloromycetin andererseits konnte nach HEILMEYER nur bei gramnegativen Erregern beobachtet werden. DEMEREC führt die Ursache zunehmender Aureomycinresistenz auf eine Selektion primär resistenter Varianten zurück. Sie scheint damit der Entwicklung einer Penicillinresistenz ähnlich zu sein.

## XI. Terramycinresistente Bakterien

In vitro gelingt es nur mit Mühe, bei vereinzelten Erregern ge-

genüber Terramycin eine Festigung zu erzielen. In Krankenhäusern wollen WALTER und HEILMEYER in 20 bis 45% terramycinresistente Staphylokokken gesehen haben. Terramycinresistente Keime erweisen sich auch Aureomycin und Achromycin gegenüber als resistent, während gegenüber Chloromycetin nur teilweise bei gramnegativen Erregern eine Kreuzresistenz bestehen soll. Nach HEILMEYER gleicht die Terramycinfestigung dem Penicillintyp.

## XII. Achromycinresistente Bakterien

Für das Achromycin gilt hinsichtlich der Resistenzentwicklung dasselbe wie für die beiden anderen Tetracycline Aureomycin und Terramycin. Also nur selten zu erzielende Festigung in vitro, Kreuzresistenz gegenüber Aureomycin und Terramycin, Ähnlichkeit der Resistenzentstehung mit derjenigen gegenüber Penicillin (HEILMEYER).

## XIII. Chloromycetinresistente Bakterien

Gegenüber Chloromycetin ist in vitro ebenfalls nur schwer eine Resistenzsteigerung zu erzeugen. Entsprechend der relativ seltenen Anwendung dieses Antibioticums soll sie auch in vivo nur selten und in geringem Grade zu beobachten sein. An der Mayo-Klinik wurden 1951 in 1% chloromycetinresistente Staphylokokken gefunden. Ferner sind bei Streptokokken, Aerobacter aerogenes, Coli- und Typhusbakterien u.a. resistente Keime beschrieben worden. TOMASZEKI konnte bei mit Chloromycetin behandelten Patienten in Zungenabstrichen gelegentlich resistente Bakterienstämme nachweisen. Gegenüber den Tetracyclinen besteht bei gramnegativen Keimen eine partielle Kreuzresistenz. Die Entstehung der Chloromycetinresistenz scheint derjenigen gegenüber Penicillin zu entsprechen (HEILMEYER).

## XIV. Erythromycinresistente Bakterien

Nach WALTER und HEILMEYER kann in vitro eine Resistenzentwicklung gegenüber Erythromycin nur verzögert erzielt werden. In der Klinik dagegen soll sie unter der Therapie rasch und häufig auftreten. So wurde innerhalb von 5 Monaten ein Anstieg erythromycinresistenter

Staphylokokkenstämme von 0 auf 75% beobachtet. Nach Absetzen des Antibioticums ging die Häufigkeit resistenter Keime innerhalb von 4 Monaten auf 30% zurück. In einem Fall von KIRBY waren die vor der Therapie empfindlichen Staphylokokken bei einer Erythromycindosierung von 2,0 g pro die nach 6 Wochen hochgradig erythromycinresistent. Zwischen Erythromycin und Magnamycin besteht nach STAUB vollkommene Kreuzresistenz.

## XV. Magnamycinresistente Bakterien

Die Entwicklung einer Resistenz gegenüber Magnamycin ist zwar in vitro möglich, spielt aber klinisch zur Zeit noch keine Rolle wie RAVINA berichtet. Nach WALTER und HEILMEYER sollen unter der Therapie wie bei Streptomycin und Erythromycin rasch resistente Varianten auftreten. Magnamycinresistenz ist mit der von Erythromycin gekreuzt. Das Resistentwerden von Bakterien scheint auf einer ähnlichen Ursache wie beim Penicillin zu beruhen.

## XVI. Bacitracin-, Thyrothricin-, Polymyxinresistente Bakterien

Resistenzsteigerungen gegenüber diesen 3 Antibiotica sind ebenfalls schon beschrieben worden, spielen aber bisher praktisch noch keine Rolle.

## XVII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch gemacht, die Kenntnisse über das Problem der Erregerresistenz gegenüber spezifischen Heilmitteln zusammenzufassen. Ausgehend von der Arzneifestigkeit der Trypanosomen gegenüber Arsenverbindungen wurde die Resistenzentwicklung von Mikroorganismen gegenüber Salvarsan, Antibiotica und neueren Chemotherapeutica mit Ausnahme der Sulfonamide besprochen.

Der Arsenresistenz der Trypanosomen, die erstmals 1907 von PAUL EHRLICH beobachtet und beschrieben worden ist, kommt heute hauptsächlich geschichtliche Bedeutung zu, weil EHRLICH in ihr den Beweis für eine direkte Wirkung des Medikaments auf die Erreger sah und ferner daraus die Forderung nach einer "Therapia sterilisans magna" ableitete.

Schon damals war festgestellt worden, daß sich eine Arsenfestigung insbesondere bei Behandlung mit unterschwelligen Arzneimitteldosen ausbildete, daß sie nicht allein dem Arsen, sondern auch diesen verwandten Substanzen der orthochinoiden Reihe gegenüber bestand, und daß sie vielleicht durch Weiterzüchtung oder Behandlung mit Natriumthiosulfat zum Verschwinden gebracht werden konnte.

Nach Einführung des Salvarsans 1910 in die Syphilistherapie mußte infolge der Ähnlichkeit zwischen Spirochaeten und Trypanosomen sofort an eine Resistenzentwicklung der Syphiliserreger dem Salvarsan gegenüber gedacht werden, zumal auch hier fortlaufend kleine Dosen Verwendung fanden. Die über 40-jährige Beobachtung der Salvarsanbehandlung zeigte jedoch, daß die Ursache für "salvarsanresistente Syphilisfälle"nicht im Erreger gelegen sein könne. Vielmehr müssen hierfür Störungen der Verarbeitung des Salvarsans durch den Organismus angenommen werden, wobei es sich hauptsächlich um Allgemeinstörungen, seltener um lokale Faktoren handelt. Es wird daher an Stelle von "salvarsanresistenter Syphilis" die Bezeichnung salvarsanträge Patienten vorgeschlagen. Im Tierversuch konnte zwar von einigen Autoren eine Resistenzsteigerung der Syphilisspirochaete erzielt werden, jedoch mit Dosen, wie sie praktisch nie zur Anwendung kommen.

Bei allen übrigen erwähnten Medikamenten ist das Nichtansprechen auf die Behandlung oft auf das Entstehen resistenter Keime zurückzuführen. Dabei sind deutliche Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit, Tempo, Stärke und Folgenschwere des Resistentwerdens bei den einzelnen Substanzen vorhanden.

Gegenüber Penicillin sind es vor allem Staphylokokken, die eine Festigung erwerben, ferner können auch Strepto-, Pneumo-, Meningokokken, Diphtheriebakterien u.a. Erreger resistent werden. Für die Entwicklung penicillinfester Gonokokken und Syphiliserreger liegt bis jetzt kein sicherer Anhalt vor. Krankenhäuser und bereits mit Penicillin behandelte Patienten sind Brutstätten penicillinresistenter Staphylokokken, wobei die Übertragung gefestigter Keime von Patient zu Patient und im Nasenrachenraum von gesundem Pflegepersonal eine Rolle spielt. Ihre Zunahme führte zum Auftreten früher nicht so häufig gesehener Krankheitsbilder wie Stapylokokkendysenterie, -Pneumonie, -Mastitis u.s.w. Die Penicillinresistenz ist spezifisch und unter bestimmten Bedingungen wahrscheinlich reversibel. So wird angenommen, daß sie in Mischkulturen mit penicillinempfindlichen Erregern oder primär unempfindlichen Keimen oder durch Zusatz von

Bakterienautolysaten oder Trypaflavin oder neuerdings Aureomycin zum Verschwinden gebracht werden kann. Ob sie stets mit Bildung einer Penicillin zerstörenden Substanz, einer Penicillinase, einhergeht, ist ebenso wenig gesichert, wie die Frage nach der Virulenzabschwächung bei penicillingefestigten Erregern.

Beim Streptomycin ist eine Resistenzentwicklung der Tuberkelbakterien von besonderer Bedeutung, während diejenige von Staphylo-, Strepto-, Pneumo-, Gonokokken u.a. nur eine geringe Rolle spielt. Streptomycinresistenz der Tuberkelbakterien tritt äußerst regelmäßig und schnell ein; bei täglicher Medikation von 1,0 bis 2,0 g Streptomycin kann sie schon nach 30 bis 50 Tagen festgestellt werden. Wegen der Toxizität des Mittels ist eine Steigerung der Streptomycindosis nicht möglich. Bei Übertragung auf andere Individuen bleibt die Streptomycinresistenz erhalten, Superinfektionen durch gesundes Pflegepersonal kommen somit auch hier vor. Streptomycinfestigung ist stets mit einer solchen gegenüber Dihydrostreptomycin gekoppelt. Eine Resensibilisierung streptomycinresistenter Keime ist nicht anzunehmen, die Frage der Virulenzminderung noch nicht geklärt. Bei gefestigten Erregern kann Streptomycin sogar unentbehrliches Nährsubstrat werden. Eine Verzögerung der Resistenzentwicklung kann durch intermittierende, besonders aber durch Kombinationsbehandlung von Streptomycin und PAS, bzw. Streptomycin und INH erzielt werden. Das Auftreten streptomycinresistenter Tuberkelbakterien ist vor allem bei kavernöser, stark verkäsender Lungentuberkulose zu beobachten.

Ebenfalls sehr regelmäßig und schnell tritt eine Resistenzentwicklung der Tuberkelbakterien dem INH gegenüber in Erscheinung; oft schon zwischen der dritten und fünften Behandlungswoche, vor allem bei chronisch-kavernöser Tuberkulose. Auch hier ist eine Übertragung gefestigter Erreger auf andere Individuen möglich. INH-Resistenz ist spezifisch, eine Kreuzresistenz und Reversibilität konnten bisher ebenso wenig wie INH-abhängige resistente Keime beobachtet werden. Im Meerschweinchenversuch erwiesen sich gefestigte Erreger teilweise als avirulent, woraus aber nicht der Schluß gezogen werden darf, daß das gleiche ohne weiteres für den Menschen zutrifft. Die Kombination von INH mit Streptomycin verzögert das Auftreten resistenter Tuberkelbakterien.

PAS und Thiosemicarbazone stehen bezüglich der Entstehung resistenter Tuberkelbakterien weit hinter dem INH und dem Streptomycin, was noch mehr für das relativ selten angewandte Neomycin und Viomycin gilt.

Resistenzerscheinungen gegenüber den Tetracyclinen - Aureomycin, Terramycin und Achromycin - sind entsprechend ihrer Anwendung hauptsächlich bei Staphylokokken zu finden. Zwischen allen 3 Substanzen besteht eine Kreuzresistenz.

Auch bei Chloromycetin, Erythromycin und den noch selten therapeutisch verwendeten Antibiotica Magnamycin, Bacitracin, Thyrothricin und Polymyxin sind Resistenzsteigerungen bekannt, spielen aber praktisch keine Rolle.

Als Entstehungsursache der Erregerresistenz bei den einzelnen Heilmitteln werden Adaption, Dauermodifikation, induzierte Mutation und Spontanmutation mit anschließender Selektionierung erörtert. Es erscheint dabei fraglich, ob die klassischen Gesetze der Vererbungslehre auch für einzellige Lebewesen gelten. Wahrscheinlich erfolgt das Resistentwerden der Keime einer Erregerart nicht nur nach einem der genannten Mechanismen, sondern nach mehreren, allerdings in verschieden großem Ausmaß. So konnte für die Penicillinresistenz experimentell nachgewiesen werden, daß sie hauptsächlich auf der Selektion penicillinresistenter Keime beruht. Für die Streptomycin- und INH-Resistenz dürfte ein anderer Entstehungsmodus im Vordergrund stehen. Vielleicht handelt es sich beim Streptomycin wirklich um einen "mutagenen" Stoff, wie einmal in der Literatur berichtet wurde, der die Fähigkeit besitzt, induzierte Mutationen hervorzurufen. Das Phänomen der Erregerfestigung birgt, insbesondere was seine Ursache anbetrifft, noch einige ungelöste Probleme.

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen, Herrn Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n für die freundliche Überlassung des Themas und seine wertvollen Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

## XVIII. Literaturverzeichnis

### Arsenverbindungen


Breinl u. Nierenstein, Moore, Uhlenhuth u. Weithe: zit. bei Kolle u. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie (Verlag: Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1924 I), S. 61.

Bucher, K. u. R. Doerr: Gewöhnung an nichtantigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 21.

Citron, H.: Zschr. Immun.forschg. 1931, 464.

Ehrlich, P.: zit. bei Kolle u. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie (Verlag: Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1924 I), S. 29.

Ref.: Zbl. Hautkrkh. 16, 99 (1925).

zit. bei Jadassohn: Handbuch der Hautkrankheiten XVIII 1928, S. 557.

zit. bei Bucher u. Doerr: Gewöhnung an nichtantigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 53.

Gonder, R.: Ref.: Zbl. Bakteriologie 62, 168 (1912 I).

Halberstaedter u. W. Teichmann: zit. bei Kolle u. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie (Verlag: Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1924 I), S. 210.

v. Jancsó; N.: Ref.: Zbl. Bakteriologie 124, 167 (1932 I).

zit. bei Bucher u. Doerr: Gewöhnung an nichtantigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 53.

Jollos: zit. bei Bucher u. Doerr: Gewöhnung an nichtantigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 66.

Kolle, W. u. K. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie (Verlag: Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1924 I), S. 29.

Kudicke, R.: Ref.: Zbl. Bakteriologie 61, 115 (1911 I).

Levaditi, C.: zit. bei Kolle u. Zieler: Handbuch der Salvarsantherapie (Verlag: Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1924 I), S.61.

Montberger, V.: Arsentherapie der Syphilis (Verlag: G. Fischer, Jena, 1913), S. 119.

Raffel: zit. bei Bucher u. Doerr: Gewöhnung an nichtantigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 67.

Uhlenhuth u. W. Seiffert: zit. bei v. Jancsó: Zbl. Bakteriologie 124, 167 (1932 I).

Voegtlin, C.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 45, 650 (1933).

Yorke, J.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 45, 650 (1933).

Salvarsan


| | |
|---|---|
| Akatsu u. K. Noguchi: | zit. bei Schoch: Klin. Wschr. 1937 I, 306. |
| Beermann, H.: | Am. J. Syph. 1936, 165 u. 296. |
| Bonnet, L. M.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 25, 741 (1928). |
| Brenske, J.: | Zschr. Hautkrkh. 3, 68 (1947). |
| Citron, H.: | Zschr. Immun.forschg. 69, 464 (1931). |
| Ehrlich, P.: | zit. bei Krakauer: Arch. Dermat. 146, 1 (1923). |
| Fabry, J.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 11, 173 (1924). |
| Fantl, G. u. Oppenheim: | zit. bei Jessner: Med. Klinik 1923 I, 857. |
| Feldt, A.: | Klin. Wschr. 1932 II, 1378. |
| Feldt, A. u. A. Schott: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 30, 654 (1927). |
| Felke, H.: | zit. bei Silberstein: Arch. Dermat. 147, 116 (1924). |
| Gaté, J. u. P. Tiran: | Ann. Mal. Vénér. 28, 241 (1933). |
| Gonder, R.: | Ref.: Zbl. Bakteriologie 62, 168 (1912). |
| Gougerot, H.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 39, 831 (1932). |
| Gougerot, H. u. P. Blum: | Bull. Soc. Franc. Dermat. 37, 349 (1930). |
| Gougerot, H. u. Burnier: | Ann. Mal. Vénér. 25, 321 (1930). |
| Gougerot, H. u. P. Fernet: | zit. bei Jessner: Zschr. Ärztl. Fortbildg. 1930, 176. |
| Gougerot, H. u. G. Géray: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 8, 482 (1923). |
| Gouin, J., Desaunay u. A. Bienvenue: | Bull. Soc. Franc. Dermat. 40, 611 (1933). |
| Hilgermann: | zit. bei Schneider: Therapie d. Gegenwart 1948, 148. |
| Hoffmann, E. u. G. Armuzzi: | zit. bei Zoon: Dermat. Zschr. 63, 327 (1932). |
| Hübner: | Dermat. Wschr. 1924, 1292. |
| Jessner, M.: | Med. Klinik 1923 I, 857. |
| Jungeblut, C. W.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 25, 127 (1927). |
| Klauder, J.: | Arch. of Dermat. 9, 446 (1924). |
| Körber, K.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 74, 34 (1950). |
| Krantz, W.: | zit. bei Schneider: Therapie d. Gegenwart 1948, 148. |
| Kritschewski, J.L. u. L. W. Demidowa: | Zschr. Immun.forschg. 73, 303 (1932). |
| Langer, E.: | Therapie d. Gegenwart 1930, 118. |
| Löwenfeld, W.: | Med. Klinik 1923 II, 1197. |
| Lutz: | zit. bei Jessner: Med. Klinik 1923 I, 857. |
| Margulièş, M.: | zit. bei Krakauer: Arch. Dermat. 146, 1 (1923). |
| Menze, H.: | Münch. Med. Wschr. 1921, 1290. |

Moore, Earle u. Robinson: Arch. of Dermat. 21, 32 (1930).

Nathan, E.: Klin. Wschr. 1927 II, 2147 u. 2194.

Navarro, M. A.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 32, 499 (1930).

Nicolas, J. u. J. Lacassagne: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 27, 330 (1928).

Nothaas, R.: zit. bei Schoch: Klin. Wschr. 1937 I, 306.

Netherton, E. W.: Arch. of Dermat. 35, 607 (1937).

Oelze, F. W.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 29, 725 (1928).

Rosner, R.: Dermat. Wschr. 1928, 727.

Ruiter, M.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 60, 356 (1938); 64, 407 (1939).

Schoch, M. A.: Klin. Wschr. 1937 I, 306.

Schneider, W.: Therapie d. Gegenwart 1948, 148.

Schloßberger, H.: Zbl. Bakteriologie 83, 210 u. 238 (1929).

Silberstein, S.: Arch. Dermat. 147, 116 (1924).

Vonkennel, H. u. J. Kimmig: zit. bei Schneider: Therapie d. Gegenwart 1948, 148.

Ziemann, H.: Dtsch. Med. Wschr. 1921 II, 1483.

Zoon, J. J.: Dermat. Zschr. 63, 327 (1932).

## Penicillin

Abraham u. Chain: zit. bei Killian: Penicilline. Arzneimittelforschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159.

Barber, M. u. M. Rozwadowska-Dowzenko: Lancet 1948 II,641.

Bassalleck, H.: Dtsch. Med. Wschr. 1951 II, 1373.

Berker, F. u. J. H. Napp: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 470.

Boak, R. A. u. Ch. M. Carpenter: Amer. J. Syph. 33, 8 (1949).

Boand, A. u. M. Novak: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 77, 116 (1951/52).

Bondi u. Dietz: zit. bei Bucher u. Doerr: Gewöhnung an nichtantigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 74.

Chandler, C. A.: zit. bei Walter u. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 4.

Chandler, C. A., V. Z. Davidson, P. H. Long u. J. J. Monnier: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 81, 279 (1952).

Demerec: zit. bei Luers: Ärztliche Forschg. 1947 I, 261.

Dittrich, W.: Ref.: Klin. Wschr. 1954, 93.

Dunham u. Hamre: zit. bei Killian: Penicilline. Arzneimittel-

| | |
|---|---|
| | forschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159. |
| Forbes, G.B.: | Brit. Med. J. 1949, 569. |
| Günther, J.: | zit. bei Schümmer u. Hubbes: Hautarzt 1950, 500. |
| Hämel, J.: | Med. Klinik 1955, 24. |
| Hahn u. Hill: | zit. bei Hook: Zschr. Hautkrkh. VII, 264 (1949). |
| Hartung u. Trautmann: | zit. bei Schümmer u. Hubbes: Hautarzt 1950, 500. |
| Hasselmann, C. M.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 76, 17 (1951). |
| Hinshelwood, C. N.: | zit. bei Bucher u. Doerr: Gewöhnung an nicht-antigene Gifte (Verlag: J. Springer, Wien, 1950), S. 75. |
| Killian, H.: | Penicilline. Arzneimittelforschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159. |
| Leusden, F.: | Ärztl. Wschr. 1951, 337. |
| Luria, Delbrück u. Lederberg: | zit. bei Walter u. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 10. |
| Mc Kee u. Rake: | zit. bei Killian: Penicilline.Arzneimittel-forschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159. |
| | zit. bei Kolmer: Penicillin-Therapy (Appleton-Century Company 1947), S. 54. |
| Mc Kee u. Houck: | zit. bei Killian: Penicilline. Arzneimittel-forschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159. |
| Meythaler, F.: | Med. Klinik 1950 I, 678. |
| Miller, C. P. u. M. Bohnhoff: | zit. bei Kolmer: Penicillin-Therapy (Appleton-Century Company 1947), S. 54. |
| | zit. bei Schuermann: Arch. Dermat. 191, 292 (1950). |
| Mühlens, K.: | zit. bei Schuermann: Arch. Dermat. 191, 292 (1950). |
| Nagy u. John: | zit. bei Schümmer u. Hubbes: Hautarzt 1950, 500. |
| Napp, J. H. u. J. Clauss: | Med. Klinik 1952 I, 709. |
| North u. Christie: | zit. bei Herrel u. Schulze: Penicilline u. andere Antibiotica (Verlag: S. Hirzel, Stuttgart, 1949), S. 379. |
| Plough: | zit. bei Killian: Penicilline. Arzneimittel-forschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159. |
| Probey, T. F.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 88, 184 (1954). |
| Pulaski, E. J. u. H. J. Baker: | J. Labor. a. Clin. Med. 34, 186 (1949). |

Rountree, Ph. M. u. E. F. Thomson: Lancet 1949, 501.

zit. bei Staub: Schweiz. Med. Wschr. 1954 II, 1379.

Schmidt u. Sessler: zit. bei Kolmer: Penicillin-Therapy (Appleton-Century Company 1947), S. 54.

Schönfeld, W. u. J. Kimmig: Sulfonamide u. Penicilline (Verlag: F. Enke, Stuttgart, 1948), S. 173.

Schreus, H. Th., H. Schümmer, A. Hubbes u. A. Jaeckel: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 83, 406 (1953).

Schubert, G.: Dtsch. Med. Wschr. 1951 II, 1581.

Schümmer, H. u. A. Hubbes: Hautarzt 1951, 500.

Schuermann, H.: Fortschritte d. prakt. Dermat. 1952, 112.

Spink u. Ferris, North u. Christie: zit. bei Herrel u. Schulze: Penicilline u. andere Antibiotica (Verlag: S. Hirzel, Stuttgart, 1949), S. 379.

Strahm, A. u. H. Wetzel: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 83, 326 (1953).

Suter, E. u. W. A. Fischer: Schweiz. Med. Wschr. 1949 I, 84.

Todd, Kräßle u. Frost: zit. bei Killian: Penicilline. Arzneimittelforschg. Bd. 4 (Editio Cantor, Freiburg, 1948), S. 159.

Tyson u. Balina: zit. bei Miescher: Arch. Dermat. 191, 290 (1950).

Vjaseleva, S. M. u. T. A. Danilova: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 82, 86 (1953).

Voureka, A. u. M. D. Athens: Lancet 1948, 63.

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 10 u. 613.

Warnecke, B.: Med. Klinik 1951 I, 357.

Weber, B.: Med. Wschr. 1953, 796.

Winner, H. J.: Lancet 1948, 674.

Witzgall, J.: Therapie d. Gegenwart 1948, 15.

Streptomycin

Auersbach, K.: Therapie d. Gegenwart 1951, 42.

Bassalleck, H. : Dtsch. Med. Wschr. 1951 II, 1373.

Beck, F.: Ref.: Dtsch. Med. Wschr. 1951 II, 1575.

Bloch, R. G.: zit. bei Walter u. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954) S. 14.

Boand, A. u. M. Novak: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 77, 116 (1951/52).

Brennan, A. J. u. R. H. Wichelhousen: J. Amer. Med. Assoc. 140, 1275 (1949).

| | |
|---|---|
| Crofton, J.: | Brit. Med. J. 1949, 1009. |
| Crofton, J. u. Mitchison: | zit. bei Weidmann: Klin. Wschr. 1955, 33. |
| Derra, E.: | Med. Klinik 1951 I, 429. |
| Deyke, V. F.: | Ann. Int. Med. 30, 619 (1949). |
| Dimmling, Th. u. P. Weicksel: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 82, 268 (1953). |
| Doane, E. A. u. E. Bogen: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 81, 294 (1952); 82, 45 (1953). |
| Dye, W. E.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 76, 239 (1951). |
| Feldman, W. H., A. G. Karlson u. G. C. Hinshaw: | Amer. Rev. Tub. 57, 162 (1948). |
| Finland, M., R. Murray, H. W. Harris, L. Kilham u. M. Meads: | J. Amer. Med. Assoc. 132, 16 (1946). |
| Freerksen, E.: | zit. bei Weidmann: Klin. Wschr. 1955, 33. |
| Furtes, N. C. u. E. A. Doane: | J. Amer. Med. Assoc. 140, 1274 (1949). |
| Garrod, L.P., J. Crofton u. C. Wilson: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 78, 207 (1952). |
| Harold, J. T.: | Ref.: Dtsch. Med. Wschr. 1952 I, 348. |
| Herrel, W. E. u. E. Schulze: | Penicilline u. andere Antibiotica (Verlag: S. Hirzel, Stuttgart, 1949), S. 448. |
| Herrmann, W.: | zit. bei Auersbach: Therapie d. Gegenwart 1951, 42. |
| Hofmann, P. u. L. Nickel: | Tuberkulosearzt 1950, 695. |
| Jensen, K. A.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 90, 275 (1954). |
| Klee, Ph.: | Med. Klinik 1951 I, 429. |
| Knothe, H.: | zit. bei Oberste-Lehn: Ärztl. Wschr. 1954, 1181. |
| Kolmer, J. A.: | Penicillin-Therapy (Appleton-Century Company 1947), S. 281. |
| Linz: | zit. bei Walter u. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 64. |
| Mackanes, G. B. u. N. Smith: | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1337. |
| Martini, P.: | Dtsch. Med. Wschr. 1952, 352. |
| Meissner, G.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 90, 21 (1954). |
| Meyer, G. u. A. Drude: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 85, 139 (1953). |
| Michelsson, F.: | Med. Klinik 1951 I, 350. |
| Middlebrook u. Yegian: | Amer. Rev. Tuberc. 54, 553 (1946). |
| | zit. bei Auersbach: Therapie d. Gegenwart 1951, 42. |

| | |
|---|---|
| Miller, C. P. u. M. Bohnhoff: | J. Amer. Med. Assoc. 130, 485 (1946). |
| Muschenheim, C., W. Mc Dermott, S. J. Hadley, H. Hull-Smith u. A.Fracy: | Ann. Int. Med. 27, 981 (1947). |
| Reimann, H. A.: | Ref.: Med. Klinik 1951 II, 1314. |
| Suter, E.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 76, 235 (1951). |
| Suter, E. u. W. A. Fischer: | Schweiz. Med. Wschr. 1949 I, 84. |
| Tanner, E.: | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1088. |
| Unholtz: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 90, 275 (1954). |
| Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: | Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 10. |
| Warembourg, H. u. G. Niquet: | Ref.: Therapie d. Gegenwart 1952, 197. |
| Weidmann, S.: | Klin. Wschr. 1955, 33. |
| Wildbolz, E.: | Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 595. |
| Wiebeck, B. H.: | Ärztl. Forschg. 1947, 289. |
| Youmans, G. P. u. A. G. Karlson: | Amer. Rev. Tuberc. 55, 529 (1947). |
| Youmans, G. P. u. E. H. Williston: | Amer. Rev. Tuberc. 55, 536 (1947). |
| Zadik, P.: | Schweiz. Med. Wschr. 1951 I, 281. |


## Isonikotinsäurehydrazid


| | |
|---|---|
| Barnett, M. S., R. M. Bushby u. A. D. Mitchison: | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1337. |
| Bassermann, F. J.: | Klin. Wschr. 1953, 272. |
| Blaurock: | zit. bei Klee: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 588. |
| Bloch, Herrmann, Peizer u. Steenken: | zit. bei Walter u. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 14. |
| Borgen, L. O.: | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1337. |
| British Medical Research Council: | Brit. Med. J. 1953, 521. |
| | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1087 u. 1337. |
| Buck u. Schnitzler: | zit. bei Klee: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 588. |
| Domagk, G.: | Münch. Med. Wschr. 1953, 16. |
| | zit. bei Klee: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 588. |
| Fust, B. u. Böhni: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 87, 337 (1954). |
| Hein u. Stecher: | Ref.: Die Klinische 1953, 171. |
| Hobby, G. L. u. Lenert: | zit. bei Klee: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 588. |
| Klee, Ph.: | Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 588. |

| | |
|---|---|
| Liebermeister: | zit. Bei Klee: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 588. |
| Meissner, G.: | Münch. Med. Wschr. 1953, 642. |
| Middlebrook, G.: | Ref.: Die Klinische 1953, 171. |
| Middlebrook, G. u. M. L. Cohn: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 89, 147 (1954). |
| Middlebrook, G. u. G. L. Hobby: | zit. bei Schlapper: Münch. Med. Wschr. 1954, 387. |
| Nigoghossian, G. A.: | Ref.: Dtsch. Med. Wschr. 1952 I, 77. |
| | Schweiz. Med. Wschr. 1953 I, 218. |
| | Ref.: Med. Klinik 1954, 1337. |
| Rische, H. u. K. Rohne: | Das Dtsch. Gesundheitswesen 1953 II, 1272. |
| Rist, N.: | zit. bei Zintz u. Wegner: Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 433. |
| Rist, N., Grumbach, Cals u. Riebel, Hobby u. Lenert: | zit. bei Fust u. Böhni: Schweiz. Med. Wschr. 1953 I, 377. |
| Schwenkenbecher, D. u. D. Schlepckow: | Münch. Med. Wschr. 1953 I, 961. |
| Sommer: | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1337. |
| Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: | Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 14. |
| Wiesmann, E.: | Ref.: Die Klinische 1953, 171. |
| | Ref.: Med. Klinik 1954 II, 1337. |
| Wildbolz, E.: | Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 595. |


Paraaminosalicylsäure


| | |
|---|---|
| Espersen, E.: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 81, 44 (1952). |
| Heilmeyer, L.: | Ref.: Dtsch. Med. Wschr. 1951 I, 220. |
| Hofmann, P.: | Dermat. Wschr. 127, 275 (1953 I). |
| Hofmann, P. u. L. Nickel: | Ref.: Schweiz. Med. Wschr. 1951 I, 266. |
| Leitner, St. J. u. P. Masson: | Schweiz. Med. Wschr. 1950 I. 375. |
| Madigan, D. G., L. L. Griffiths u.a. Mitarbeiter: | Lancet 1950 I, 239. |
| Rist, N., P. Véran, B. Ballet, F. Grumbach u. R. Trichercan: | Ref.: Zbl. Hautkrkh. 81, 292 (1952). |
| Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: | Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 468. |

## Thiosemicarbazone


Domagk, G.: zit. bei Veltman: Ärztl. Wschr. 1952, 859.

Geks, F. J.: zit. bei Veltman: Ärztl. Wschr. 1952, 859.

Herrmann, W.: zit. bei Auersbach: Therapie d. Gegenwart 1951, 42.

Hofmann, P.: Dermat. Wschr. 127, 275 (1953 I).

Hofmann, P. u. L. Nickel: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 90, 275 (1954).

Koch, R.: Hautarzt 1950 I, 300.

Suter, E.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 76, 235 (1950).

Veltman, G.: Ärztl. Wschr. 1952, 859.

v. Vietinghoff-Scheel: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 81, 45 (1952).

Weidmann, S. u. H. Saame: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 87, 340 (1954).


## Neomycin


Hought, Th. H., C. Wilcox u. M. Finland: Ref.: Med. Nachrichten aus den U.S.A. 1952, 141.

Steenken, W. jr., E. Wolinsky u. E. J. Bolinger: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 78, 317 (1952).

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 135.

Weiss, D. u. S. A. Waksman: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 77, 17 (1951/52).


## Viomycin


Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 138.


## Aureomycin


Demerec, M.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 75, 391 (1950/51).

Finland, M., H. S. Collins u. T. F. Paine: Ref.: Therapie d. Gegenwart 1949, 58.

Foley, G. E., H. Shwachman u. H. B. Matthews: Ref.: Dtsch. Med. Wschr. 1951 I, 34.

Meads, M., W. P. Rowe u. N. M. Haslam: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 82, 111 (1953).

Tomaszeki, W.: Ref.::Dtsch. Med. Wschr. 1953 I, 470.

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954),S. 86.

Terramycin

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 96.

Achromycin

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 79.

Chloromycetin

Tomaszeki, W.: Ref.: Dtsch. Med. Wschr. 1952, 441.

Walter, A. M.: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 106.

Erythromycin

Kirby, W. M. M. u. Mitarbeiter: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 88, 237 (1954).

Staub, H.: Schweiz. Med. Wschr. 1954 II, 1379.

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 118.

Magnamycin

Ravina, A.: Ref.: Zbl. Hautkrkh. 90, 94 (1954).

Walter, A. M. u. L. Heilmeyer: Antibiotica-Fibel (Verlag: G. Thieme, Stuttgart, 1954), S. 123.

# Lebenslauf

Am 15. August 1924 wurde ich als Tochter des kaufm. Direktors Eugen Thoni und seiner Ehefrau Maria, geb. Fuschlberger, in Friedrichshafen am Bodensee geboren.

Von 1931 bis 1943 besuchte ich die Grundschule und die Oberschule für Mädchen in Friedrichshafen. An letzterer legte ich im Frühjahr 1943 die Reifeprüfung ab.

Nach über 1-jähriger Verpflichtung zum Arbeits- und Kriegshilfsdienst 1943/44 wurde ich bis Kriegsende als Rote Kreuz-Schwester zur Wehrmacht eingezogen.

Im Wintersemester 1947 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Würzburg. Ich verbrachte dort meine ganze Studienzeit, die ich im Frühjahr 1953 mit dem Medizinischen Staatsexamen beendete.

Anschließend war ich 13 Monate als Pflichtassistentin auf der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses in Friedrichshafen, dann 7 Monate an einem Allgemeinkrankenhaus in Markdorf/Baden tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ruth Thoni

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3